Aus den Evangelischen und Johanniter Krankenanstalten
Duisburg-Nord/Oberhausen

Chirurgische Abteilung:
Chefarzt Prof. Dr. med. Hans H. Hirsch

Innere Abteilung:
Chefarzt Dr. med. Volker Rausch

ZUR PROGNOSE DES OPERIERTEN KLEINZELLIGEN BRONCHIALKARZINOMS

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Jürgen Keferstein

1985

UNIV.
LEIDEN
KL.

Aus den Evangelischen und Johanniter Krankenanstalten
Duisburg-Nord/Oberhausen

Chirurgische Abteilung:
Chefarzt Prof. Dr. med. Hans H. Hirsch

Innere Abteilung:
Chefarzt Dr. med. Volker Rausch

ZUR PROGNOSE DES OPERIERTEN KLEINZELLIGEN BRONCHIALKARZINOMS

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Jürgen Keferstein

1985

Als Inauuraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.:
Prodekan: Prof. Dr. Berger
Referent: Prof. Dr. Hirsch
Korreferent: Prof. Dr. Westerhausen

Gliederung

1.0.	Einleitung und Fragestellung	Seite 1
2.0.	Literaturübersicht	Seite 3
2.1.	Geschichtliches	Seite 3
2.2.	Ätiologie	Seite 4
2.3.1.	Häufigkeit	Seite 5
2.3.2.	Altersverteilung	Seite 7
2.3.3.	Geschlechtsverteilung	Seite 10
2.4.	Tumorhistologie	Seite 12
2.5.	Tumorlokalisation	Seite 17
2.6.	Tumorstaging	Seite 18
2.7.	Diagnostik	Seite 21
2.8.1.	Prognose	Seite 25
2.8.2.	Postoperative Mortalität	Seite 30
3.0.	Eigene Ergebnisse	Seite 32
3.1.	Methodik	Seite 32
3.2.	Krankengut	Seite 34
3.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung	Seite 35
3.4.	Tumorlokalisation	Seite 35
3.5.	Chirurgische Therapie	Seite 37
3.6.	Diagnostik	Seite 38
3.6.1.	Bronchoskopie	Seite 38
3.6.2.	Mediastinoskopie	Seite 38
3.6.3.	Percutane Lungenbiopsie	Seite 38
3.6.4.	Probethoracotomie	Seite 39
3.6.5.	CEA	Seite 39
3.6.6.	Beckenkammbiopsie	Seite 39
3.6.7.	Szintigraphie	Seite 40
3.7.	Tumorstaging	Seite 41
3.8.	Konservative Therapie	Seite 42
3.9.	Überlebenszeit	Seite 43

4.0.	Diskussion	Seite 54
4.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	Seite 54
4.2.	Tumorlokalisation	Seite 56
4.3.	Chirurgische Therapie	Seite 56
4.4.	Diagnostik	Seite 58
4.4.1.	Röntgen	Seite 58
4.4.2.	Bronchoskopie	Seite 58
4.4.3.	Cytologie	Seite 59
4.4.4.	Mediastinoskopie	Seite 59
4.4.5.	Probethorakotomie	Seite 60
4.4.6.	CEA	Seite 61
4.4.7.	Beckenkammbiopsie	Seite 62
4.4.8.	Szintigraphie	Seite 63
4.4.9.	Tumorstaging	Seite 64
4.5.	Überlebensquoten	Seite 66
4.6.	Überlebende	Seite 72
5.0.	Schlußfolgerungen	Seite 73
6.0.	Statistik	Seite 75
7.0.	Literaturverzeichnis	Seite 76

1.0. Einleitung und Fragestellung

Am Anfang dieses Jahrhunderts war das Bronchialkarzinom nach Auffassung namhafter Wissenschaftler eine ausgesprochen seltene Erkrankung. Z. B. Adler 1912: "Es besteht eine völlige Übereinstimmung darüber, daß das primäre maligne Neoplasma der Lunge zu den seltensten Krankheiten zählt."(zitiert nach Ochsner 1960)
1913 wurden in der Weltliteratur erst 89 Fälle gezählt.

In den letzten Jahrzehnten wird dagegen von einer beangstigenden Zunahme dieser Erkrankung gesprochen. 1980 starben z.B. in den USA etwa 80 000, in der Bundesrepublik etwa 35000 Personen am Bronchialkarzinom.

Es fiel bereits sehr früh auf, daß das Malignom des Bronchus unterschiedliche histologische Strukturen aufweist. Über die Einteilung dieser unterschiedlichen Tumorformen herrschte jedoch bis zum 5. Internationalen Krebskongreß in Paris 1950 Uneinigkeit.
Erst 1951 schlug von Albertini eine brauchbare histologische Einteilung der Geschwülste vor, die schließlich allgemein anerkannt und nach einigen Änderungen von der WHO als Klassifizierung übernommen wurde.
Dabei imponierte das kleinzellige Bronchialkarzinom als Neoplasma mit einer extremen Bösartigkeit in Bezug auf Wachstumsgeschwindigkeit und Metastasierung.

Wegen schlechter Ergebnisse bei der raschen Generalisation des Tumors wurde das kleinzellige Bronchialkarzinom als inoperabel angesehen (Hansen 1973).
Mit der Entwicklung der Strahlentherapie und der Erforschung der Mono- und später der Polychemotherapie wurde ein neuer therapeutischer Arm für das kleinzellige Bronchialkarzinom geschaffen.

Durch Bestrahlung allein wurde keine wesentliche Besserung der Überlebenszeit gegenüber dem chirurgischen Vorgehen erzielt. Die Chemotherapie hat die Überlebenszeiten sicherlich gebessert, aber nach wie vor sind Heilungen eine Seltenheit (Souhami 1984).

Das Therapiekonzept richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Der Stellenwert der Operation bei den operablen Patienten als Primärtherapie oder nach Chemotherapie oder Bestrahlung ist noch unklar.

In den Evgl. Krankenanstalten Duisburg-Nord, im Johanniter-Hospital Oberhausen-Sterkrade sowie im Johannis-Hospital Duisburg-Hamborn, wurden von 1976 bis 1979 112 Patienten mit einem kleinzelligen BC behandelt und, wenn möglich, einer Operation zugeführt. Im Anschluß an die Operation fand eine polychemotherapeutische Behandlung, u. U. auch eine Bestrahlung statt.
Patienten, die biologisch inoperabel waren oder bei denen durch Probethorakotomie technische Inoperabilität festgestellt wurde, erhielten eine Chemotherapie und eine Radiatio.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist die Feststellung des Stellenwertes der primären Resektion des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei operablen Patienten in Behandlung des Patientenmaterials der genannten Krankenhäuser.

2.0. Literaturübersicht

2.1. Zur Geschichte der Bronchialkarzinomchirurgie

Der erste Versuch einer Lungenresektion wurde 1911 von Künmell durchgeführt. 1929 entwickelte H. Brunn die Lobektomie. Die erste erfolgreiche Pneumonektomie wegen eines Bronchialkarzinoms gelang 1933 Graham. Der Patient überlebte 16 Jahre. In den folgenden Jahren konnte Nissen die ersten Pneumonektomien wegen Bronchiektasen durchführen.

1948 führte Brock die erweiterte Pneumonektomie mit Entfernung aller mediastinalen Lymphknoten ein.

Die anfangs noch sehr hohe Operationsmortalität konnte einerseits durch verbesserte Auswahl und standardisierte Operationstechniken, andererseits durch Einführung der Antiobiotikatherapie, durch Infusions- und Transfusionsbehandlung erheblich gesenkt werden.

2.2. Ätiologie

Das Bronchialkarzinom korreliert mit der Menge der inhalierten Karzinogene, die im wesentlichen als solche mit lokaler Wirkung zu verstehen sind (Wynder 1976, Joss 1980).

Der Hauptrisikofaktor in der Ätiologie des Bronchuskarzinoms ist die Inhalation von Tabakrauch. Bei einem Vergleich der Häufigkeit des Bronchialkarzinoms in den einzelnen Berufsgruppen stellt Spohn (1960) fest, daß in Gaststättenberufen das Bronchialneoplasma besonders häufig vorkommt. Ein Personenkreis mit intensivem Kontakt zu Tabakrauch. Andere potentielle Risikofaktoren sind aromatische Kohlenwasserstoffe, sowie einzelne Mineralien (Asbest) und manche Metalle (Beryllium).

Außerdem ist zweifellos auch ein Anlagefaktor zu berücksichtigen.

2.3.1. Häufigkeit

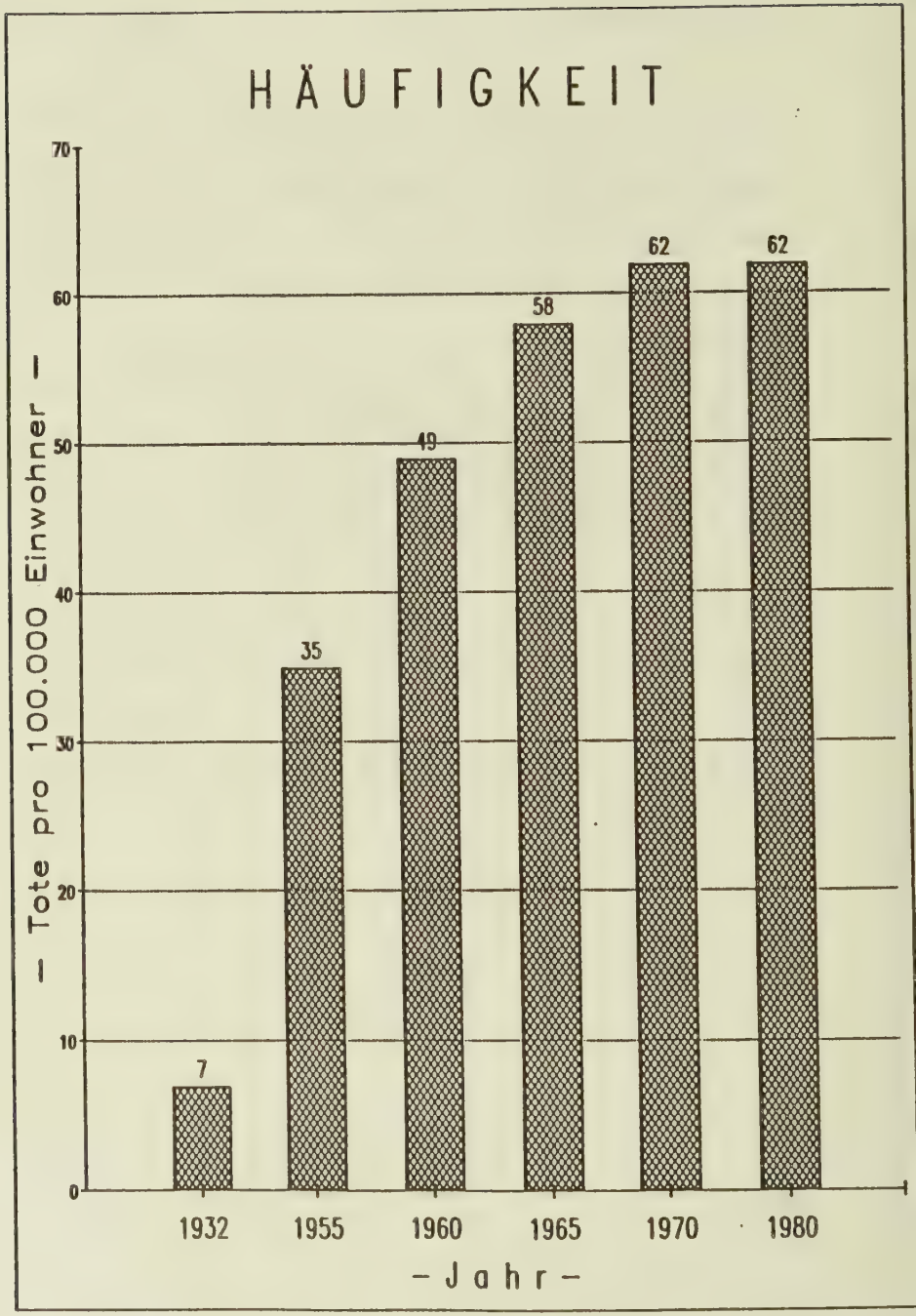
Die enorme Zunahme des Bronchialkarzinoms ist eine der größten Katastrophen in der Geschichte der Medizin (Ochsner 1960). 1932 verstarben 9 Menschen/100 000 Einwohner in Gesamtdeutschland am Bronchialkarzinom. 1953 waren es bereits 32,1 und 1956 41,6/100 000 Einwohner. (Lindner 1959).

Diese Statistik wird von Eder (1973) fortgeführt.

1960 waren es 49 Tote/100 000 Einwohner.

1965 waren es 58 Tote/100 000 Einwohner.

1970 waren es 62 Tote/100 000 Einwohner.


HÄUFIGKEIT
70
60
50
40
30
20
10
0
– Tote pro 100.000 Einwohner –
7
35
49
58
62
62
1932
1955
1960
1965
1970
1980
– Jahr –

Auch in der DDR ist der Anstieg der Neuerkrankungen erschreckend. Nach Widow (1973) 1960 4294 Neuerkrankungen. 1966 5854, 1969 sogar 6583 Neuerkrankungen.
Für das Ausland gelten ähnliche Zahlen:
1930 3 Tote/100 000 Einwohner,
1955 42,2 Tote/100 000 Einwohner (Ochsner 1960).

Im vergangenen Jahrzehnt ist es allerdings zu keiner wesentlichen Zunahme an Neuerkrankungen mehr gekommen. 1980 wurden 60 neue Bronchialkarzinome/100 000 Einwohner beobachtet. (Joss 1980). Das Bronchialkarzinom bleibt damit die häufigste bösartige Neubildung beim Mann und das vierthäufigste maligne Krankheitsbild bei der Frau (Vutuc 1981).

2.3.2. Altersverteilung

Im zeitlichen Vergleich der Statistiken fällt auf, daß sich das Durchschnittsalter der Patienten mit Bronchialkarzinom langsam zu Gunsten des hohen Lebensalters verschoben hat.
Lag bei Brunner 1951 der Altersdurchschnitt noch bei 54 Jahren, gibt Choi 1976 ein Durchschnittsalter von 61 Jahren an.

Arbeit		30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80
Overholt	1956	5	20	40	30	5	
Burford	1958	2	17	37	36	8	
Spohn	1960	1,3	16,8	55,7	23,9	2,2	
Creinert	1960	2,9	12	46,5	34,2	4,4	
Adelberg.	1964	2,2	16,5	55,4	24,6	0,4	
Buchberg.	1965	0,8	11,0	45,4	39,5	3,2	
Goldmann	1965	13,5	14,1	37,8	39,2	1,0	
Specht	1968	1,9	15,4	56,6	26,1	0	
Weiss	1969	1,7	13,1	37,5	38,7	8,6	0,5
Sinner	1976	0	11,0	29,6	51,9	7,4	0

Diese Verschiebung in ein Alter über 60 Jahre wird auch bestätigt durch Gütgemann (1976), der bei seinem Kollektiv von Bronchialneoplasma-Patienten bei 1929 Kranken ein Altersschnitt von 58,1 Jahren errechnet.

Die Aufschlüsselung ergibt, daß das Durchschnittsalter 1952 bei 54,9 Jahren, 1971 dagegen bei 63,3 Jahren lag.

Diese Verschiebung des Durchschnittsalters hängt wohl damit zusammen, daß sich die durchschnittliche Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich erhöht hat. Wahrscheinlich haben in früheren Jahren viele Raucher ihr Bronchialkarzinom wegen einer anderen zum Tode führenden Erkrankung nicht mehr erlebt.

2.3.3. Geschlechtsverteilung

Obwohl in den einzelnen Statistiken stark schwankende Angaben gemacht werden, fällt auf, daß sich die Geschlechtsverteilung beim Bronchialkarzinom in den letzten Jahren deutlich verschoben hat. Um die Jahrhundertwende betrug das Verhältnis bei den an Bronchialkarzinomen Verstorbenen zwischen Mann und Frau noch 1 : 1 (Hürzeler 1972). Im weiteren Verlauf wurde das BC eine Krankheit fast ausschließlich des männlichen Geschlechtes. So beschreibt Brunner 1951 in seinem Kollektiv 5,1% Frauen. Lindner 1959 hatte 1932 3,4%, 1953 5,7% und 1956 schon 6,9% Frauen, die an Bronchialkarzinom erkrankt waren.

Spohn 1960 bei 1284 Fällen 3,6% Frauen. Bei Pichelmeier (1974) waren 1950-55 5% Frauen, im Zeitraum von 1965 bis 1970 aber bereits 10%. Watson (1962) 9% Frauen, die Anschlußarbeit aus demselben Klinikum von Martini (1975) berichtet bereits von 20,2% Frauen. Vutuc (1981) beschreibt für Österreich ein Verhältnis von 5,8 : 1 1964, 1978 war es schon auf 4,4 : 1 zuungunsten der Frauen verändert. Diese Verschiebung wird einhellig auf die in den letzten Jahrzehnten veränderten Rauchgewohnheiten der Frauen geschoben.

Auffällig ist der sehr hohe Prozentsatz des weiblichen Geschlechts bei amerikanischen Krebsstatistiken. So beschreibt Overholt bereits 1956 13% Frauen, Burford 1958 11,6%, Goldman 1965 17%, Takita 1973 16,8%.

Choi errechnet 1976 sogar 30,3% Frauen in seinem Kollektiv. Die Ursache dieser im Vergleich zu europäischen Arbeiten unterschiedliche Zahlen ist unklar. Das Problem wurde bisher auch, soweit bekannt, noch in keiner Arbeit behandelt.

Da die Zahl der rauchenden Männer leicht rücklaufig ist, bei unverändert steigenden Zahlen der rauchenden Frauen, wird sich auch das Bronchialkarzinom-Verhältnis im Laufe der Jahre weiter angleichen.

2.4. Tumorhistologie

Abgesehen vom Tumorstadium kommt der histologischen Klassifizierung des Bronchialkarzinoms bezüglich der Prognose die größte Bedeutung zu.

Ohne eine Aufschlüsselung nach Tumorhistologie sind Überlebensstatistiken beim BC nicht zu verwerten. Arbeiten aus den fünfziger Jahren und aus der ersten Hälfte des 6. Jahrzehnts sind daher nur mit großem Vorbehalt zu beurteilen. Um Behandlungsergebnisse vergleichen zu können, hat daher die WHO-Kommission ein Konzept veröffentlicht, daß das Bronchialneoplasma in 13 Haupt- und 22 Nebengruppen einteilt.(Kreyberg 1977).

International hat sich eine Einteilung weitgehend durchgesetzt, die den ersten fünf Hauptgruppen der WHO-Klassifizierung entspricht:

1. undifferenzierte kleinzellige Karzinome
2. undifferenzierte polymorphzellige Karzinome
3. Plattenepithelkarzinome
4. Adenokarzionome
5. Alveolarzellkarzinome

Leider werden auch in neueren Statistiken oft alle undifferenzierten Karzionome zusammengefaßt. Schon 1963 konnte Deal nachweisen, daß diese Arbeiten nicht mit jenen vergleichbar sind, die das kleinzellige Karzinom als Sondergruppe aufführen.

Auf die erhebliche Problematik der histologischen Klassifizierung machte Salzer 1971 eindrucksvoll aufmerksam.

Vermutlich liegt die Hauptursache für die stark divergierenden Angaben der Tumorklassifikation in der Schwierigkeit für den Pathologen begründet, aus kleinen Biopsieanteilen einen eindeutigen Zelltypen zu diagnostizieren.

In allen Statistiken über Bronchialkarzinome ist das Plattenepithelkarzinom mit Abstand am häufigsten vertreten. Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Statistiken umfassen insgesamt 21 400 Fälle. Das Plattenepithelkarzinom ist im Gesamtschnitt mit 50,56% vertreten. Es folgt das kleinzellige BC mit 19,72% und das Adeno-CA mit 8,44%. Undifferenzierte polymorphzellige Karzinome werden nicht in allen Arbeiten zahlenmäßig erfaßt. Sie liegen hier, bei allerdings extremen Schwankungen, im Schnitt bei 18,7%. Alveolarzellkarzinome sind ausgesprochen seltene Malignome und werden in den Statistiken meist unter der Rubrik sonstige Tumoren eingeordnet.

Die Zahlen zeigen, daß eine Verschiebung der Tumorhistologie in den letzten 3 Jahrzehnten nicht stattgefunden hat.

Verteilung nach Tumorhistologie

Autor		Anzahl	Kleinzeller		Plattenepithel		Adeno Ca	
			N	%	N	%	N	%
Brunner D	1951	178	40	22,5	108	60,7		
Schwaiger D	1953	110	29	27	72	65	5	4,5
Paulson USA	1957	444	89	20	285	64	70	16
Burford USA	1958	1008	15	1,5	572	57	107	10,5
Wassner D	1958	929	199	21,4	401	43,2	47	5,0
Huwe D	1959	108	12	11	82	76	4	4
Spohn D	1960	941	220	23,4	675	71,7	46	4,9
Jenny A	1961	1287	129	10,0	1093	84,9	60	4,7
Adelberger D	1962	1876	484	25,8	996	53,1	116	6,2
Watson USA	1962	3600	396	11,0	1440	40	396	11
Taylor GB	1963	933	291	31,2	531	56,9	47	5
Hyde USA	1965	442	76	17,2	118	26,7	76	17,2
Vincent	1965	1355	206	15,2	521	38,5	245	18,1

Autor	Anzahl	Kleinzeller		Plattenepithel		Adeno Ca	
		N	%	N	%	N	%
Goldman 1965 GB	736	135	22,5	224	37,3	42	7,0
Gobbel 1967 USA	677	206	30,4	347	51,3	74	10,9
Wassner 1967 D	929	199	21,4	401	43,2	46	5,0
Gottschalk 1967 D	523	139	26,6	247	47,2	15	2,9
Lennox 1968 USA	1773	275	15,5	884	50,0	223	12,5
Martini 1973 USA	799	121	15,0	343	43,0	144	18,0
Greschuchna 1978 D	2154	270	12,5	1215	56,3	106	4,8
Rausch 1980	469	155	33,0	202	43,0	42	9,0

Vergleicht man die Statistiken nach den Ursprungsstaaten, lassen sich jedoch deutliche Unterschiede erkennen. So ist das Plattenepithelkarzionom in Deutschland offenbar wesentlich häufiger als in den USA (55,9% gegenüber 45,8%). Englische Arbeiten liegen mit 48,1% dazwischen.
Das kleinzellige BC ist ebenfalls in Deutschland deutlich häufiger vertreten als in den USA. 21,1% gegenüber 15,7%. Englische Arbeiten liegen mit 23,1% sogar noch über den deutschen Zahlen.

Beim Adenokarzinom dagegen liegen die Zahlen aus den USA mit 14,5% deutlich vor denen der deutschsprachigen Literatur mit 4,6%. Englische Arbeiten liegen mit 8,2% dazwischen. Diese Verteilungsunterschiede sind nicht durch verschiedene Fallzahlen erklärbar, die deutsche Statistik umfaßt 8222 Fälle, die amerikanischen Arbeiten 8325 Fälle.
Die Ursache dieser Verteilungsunterschiede, die ja durchaus Gesamtstatistiken bzgl. der Prognose des Bronchialkarzinoms beeinflussen können, ist, soweit bekannt, bisher noch nicht geklärt.

2.5. Tumorlokalisation

Das Bronchialkarzinom befällt überwiegend die re. Lunge. Die weitaus meisten Tumoren befinden sich in den Oberlappen. Die Zahlen der großen Statistiken sind nahezu einheitlich. (Watson 1962, Gottschalk 1967, Sriboonma 1967, Specht 1968, Gütgemann 1976).

Das Bronchialkarzinom bevorzugt zu etwa 60% die rechte Lunge und zu etwa 28% den rechte Oberlappen. Etwa 2/3 aller Lungentumoren sitzen zentral. Widow fand 1973 in seiner Großstatistik bei der Röntgenreihenuntersuchung in der DDR, jedoch nur 29% zentrale Tumoren gegenüber 71% peripherer Karzinome. Die Verteilung bei den klinischen Fällen ist dagegen identisch mit der übrigen Literatur, 62% zentrale gegenüber 38% peripherer Tumoren.

Die Ursache der Diskrepanz ist ohne Zweifel darin begründet, daß zentrale Tumoren wesentlich früher durch Beschwerden der Diagnostik zugeführt werden. Periphere Malignome bleiben dagegen lange symptomfrei.

2.6. Tumor-Staging

Um Prognosestatistiken vergleichbar zu machen, muß das Bronchialkarzinom bezüglich seiner Größe, seiner Lokalisation und seiner Metastasierung eingeteilt werden.
Das UICC hat 1972 eine Einteilung nach dem TNM-System vorgeschlagen und 1976 eine Modifizierung vorgenommen, die sich in Europa weitgehend durchgesetzt hat. (Mountain 1974, Cohen 1975, Mitrou 1976, UICC 1976).

In amerikanischen Arbeiten ist das Staging nicht einheitlich. Zum Teil lehnt man sich an das TNM-System an, zum Teil erfolgt die Aufteilung in eine Gruppe mit limited disease und eine zweite mit extensive disease (Mitrou 1976).

In der vorliegenden Arbeit gilt das folgende TNM-System: (aus TNM Klassifizierung der malignen Tumoren, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976)

T - Primärtumor

TO Kein Primärtumor nachweisbar

TX Tumor allein nachgewiesen durch maligne Zellen im Sputum, aber nicht erkennbar auf dem Röntgenbild oder durch Bronchoskopie.

T1 Tumor 3 cm oder kleiner in seinem größten Durchmesser, umgeben von Lungengewebe oder visceraler Pleura und ohne Hinweis auf Befall proximal eines Lappenbronchus bei der Bronchoskopie.

T2 Tumor mehr als 3 cm in seiner größten Dimension, oder Tumor jeder Größe mit begleitender Atelektase oder obstruktiver Entzündung, die sich bis zum Hilus ausdehnt.

Bei der Bronchoskopie muß die proximalste Ausdehnung des sichtbaren Tumors mindestens 2 cm distal der Carina liegen. Jede begleitende Atelektase oder obstruktive Entzündung muß weniger als eine ganze Lunge betreffen, und es darf kein Pleuraerguß bestehen.

T3 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung zu benachbarten Strukturen, wie Thoraxwand, Zwerchfell oder Mediastinum oder Tumor bei der Bronchoskopie weniger als 2 cm distal der Carina oder Tumor verbunden mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonie einer ganzen Lunge, oder mit Pleuraerguß.

N - Regionale Lymphknoten

N0 Keine regionalen Lymphknoten nachweisbar

N1 Nachweisbare Lymphknoten auf der gleichen Hilusseite (einschließlich direkte Ausdehnung des Primärtumors bis zum Hilus)

N2 Nachweisbare Lymphknoten im Mediastinum

M - Fernmetastasen

M0 Kein Nachweis von Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen vorhanden, einschließlich der Lymphknoten eines Scalenus, am Hals oder am gegenüberliegenden Hilus und Metastasen im Gehirn oder im Knochen.

Stadieneinteilung

Verborgenes Karzinom		TX	N0		M0
Stadium I		T0	N1		
		T1	N0	oder N1	M0
		T2	N0		
Stadium II		T2	N1		M0
Stadium III	Jedes	T3	jed.N2	jedes	M1

"limited disease"
Begrenzung auf initialen Hemithorax,
mit oder ohne Mediastinalbeteiligung,
keine größere Obstruktion,
kein Vena-cava-superior-Syndrom,
keine Rekurrensparese.

"extensive disease"
beide Thoraxhälften beteiligt,
und (oder) Pleuraerguß,
und (oder) Atelektase,
Vena-cava-superior-Syndrom,
Rekurrensparese.

2.7. Diagnostik

Bei Verdacht auf Bronchialkarzinom umfaßt die Diagnostik neben den röntgenologischen Untersuchungen der Thoraxorgane den morphologischen Tumornachweis, die Untersuchung der Ausdehnung des Tumors im Thorax und die Suche nach Fernmetastasen. (Junginger 1980)
Dabei muß der diagnostische Aufwand in Hinblick auf die subjektive Belastung des Patienten bedacht werden und es darf kein unnötiger Zeitverlust bis zur Therapie eintreten.

Über das diagnostische Vorgehen herrscht in der Literatur der letzten Jahre weitgehend Einigkeit.
Die fundamentale Bedeutung der Röntgendiagnostik der Thoraxorgane, einschließlich der Tomographie ist unbestritten und stets der erste Schritt. Auch die zytologische Untersuchung des Sputums auf Tunorzellen wird allgemein durchgeführt.
Choi (1976) meint, ein verdächtiger Röntgenbefund des Thorax, verbunden mit 2-3 positiven Sputumzytologien sei für eine Karzinomdiagnostik ausreichend.

Eine weitere wichtige diagnostische Methode ist die Bronchoskopie mit dem starren Gerät oder mit der Fieberglasoptik.
Diese Untersuchung wird verbunden mit einer gezielten

Aspirationszytologie und mit der Zangenbiopsie verdächtiger Areale.

Abeloff (1976) berichtet von einer 86%-igen Diagnosesicherung durch dieses Verfahren. Dittrich (1976) kann bei 96% der Patienten nur mit dieser wenig belastenden Diagnostik das Neoplasma sichern. Pichelmeier (1974) weist bei 49% seiner tumorverdächtigen Patienten durch Bronchoskopie und bei 92% durch Bronchoskopie in Verbindung mit der Zytologie die Diagnose nach.

Bei den trotz dieser beschriebenen diagnostischen Verfahren weiterhin unklaren Fällen bietet sich als weiteres Vorgehen die gezielte transtracheale, transbronchiale oder transthoracale Feinnadelbiopsie eines suspekten Lungenareals an. (Pichelmeier 1974, Cohen 1975, Dittrich 1976, Junginger 1980).
Die früher häufig durchgeführte Angiographie zur Tumordiagnostik der Lunge, z. B. Cavographie und Azygosvenographie (Cohen 1975) hat wegen zu großer Ungenauigkeit an Bedeutung verloren (Dittrich 1976).

Auch die Bronchographie wurde durch die oben beschriebenen Verfahren weitgehend verdrängt.

Zur Oberprüfung der Tumorausbreitung im Thorax hat sich die Mediastinoskopie mit gezielter Lymphknotenbiopsie seit Jahren allgemein durchgesetzt.

(Pichelmeier 1974, Cohen 1975, Choi 1976, Dittrich 1976, Junginge 1980).

Haufig wird durch diese Untersuchung die "Inoperabilität" eines röntgenologisch noch recht kleinen Tumors diagnostiziert, wenn die Besiedelung des Mediastinums, und damit die Möglichkeit einer "Radikaloperation" mit dem Begriff "Inoperabilität" gleichgesetzt wird.

Die Lungenszintigraphie hat sich als Möglichkeit der Diagnose des Bronchialkarzinoms bisher nicht durchsetzen können, da bis heute kein Isotop bekannt ist, das sich spezifisch im Tumorgewebe anreichert. Allerdings ist die Lungenszintigraphie in einigen Fallen zur Diagnostik der Operabilität wertvoll, wenn überprüft werden soll, ob ein Lungenflügel bei Bronchialkarzinombefall noch perfundiert wird.

In allen unklaren Fällen ist zumindest bei klinisch operablen Patienten die Probethorakotomie zur Diagnosesicherung erforderlich (Choi 1976).
So gibt Vogt Hoykopf (1980) zu bedenken, daß unter Berücksichtigung des diagnostischen Aufwandes, der subjektiven Belastung und des Zeitverlustes für den Patienten die Thorakotomie die genaueste Aussage über die Tumorausdehnung und den Lymphknotenbefall gibt.

Die diagnostischen Möglichkeiten zur Suche von Fernmetastasen werden in der neuen Literatur einheitlich beurteilt.

Für ein Tumorstaging ist es erforderlich, die Leber sonographisch oder durch Computertomographie zu untersuchen. Das Gehirn wird szintigraphisch oder durch CT beurteilt, das Skelett durch Szintigraphie auf Metastasen untersucht (Cohen 1975, Abeloff 1976, Choi 1976, Dittrich 1976, Mitrou 1976, Junginger 1980).

Mitrou (1976) fordert bei dem schnell metastasierenden kleinzelligen Bronchialneoplasma präoperativ eine Laparoskopie.

Vor allem beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wird in fast allen Arbeiten zur Entdeckung von Fernmetastasen eine Knochenmarksbiopsie aus der Crista iliaca gefordert.
Hansen (1972) findet bei 28 untersuchten Kleinzellern 13 positive Befunde (46,4%).
Eagen (1974) 21 von 45 Patienten (47%).
Choi (1976) 62 positive Befunde bei 188 klinischen Kleinzellern (31%).
Bunn (1977) bei 45% seines Patientenkollektivs.

Auch Broder (1977) berichtet in einer Literaturübersich von 17 bis 46% pathologischer Befunde, bei der Knochenmarksbiopsie von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom.
Joss (1980) beschreibt ebenfalls in einer Literaturübersicht 25 bis 40% positiver Befunde beim Kleinzeller.

2.8.1. Prognose

Die Prognose des Bronchialkarzionoms ist ungünstig. Die 5-Jahres-Oberlebenszeit liegt zwischen 15% beim Plattenepithelkarzionom unter Zusammenfassung aller Stadien (Joss 1980) und 29 % beim selben histologischen Typ bei operierten Patienten (Freise 1978).

Greschuchna (1980) beschreibt 50,4% 5-Jahresüberlebende im Tumorstadium T1, welche nahezu alle operiert wurden und 7,8 % im Stadium T3, wobei weitgehend Inoperabilität bestand.

Besonders ungünstig ist die Prognose beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wegen seiner hohen Wachstumsgeschwindigkeit von weniger als 35 Tagen Tumorverdoppelungszeit (Schulz 1981, Jungi 1982) und seiner ausgesprochenen Metastasierungstendenz. (Mitrou 1979, Hansen 1973). In den weitaus meisten Fällen ist dieser Tumor bei Diagnosestellung bereits inoperabel.

Die mittlere Oberlebenszeit der nicht kleinzelligen Bronchialkarzionome wird ohne Therapie bei 4-6 Monaten, die der Kleinzeller mit 2,8 Monaten angegeben. (Wiederle 1980)

Die therapeutische Methode der Wahl war lange Zeit die möglichst radikale Tumorentfernung. Die Operationsergebnisse waren jedoch bezogen auf die postoperative Mortalität und auf die Langzeitlebenserwartung besonders beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wenig günstig.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Oberblick über die Fünfjahresüberlebensrate bei Operationen kleinzelliger Bronchialkarzinome. Die Oberlebenszahlen gelten für Kollektive ohne postoperative Polychemotherapie.

Autor	Resektionen	Überlebende	%-Anteil
Schwaiger 1953	9	0	0
Paulsen 1957	27	0	0
Lindner 1959	15	2	13
Spohn 1960	30	3	10
Jenny 1961	42	4	9,5
Watson 1962	360	1	0,3
Taylor 1963	23	4	17,4
Buchberger 1965	*P 63	13	7,9
	*L 21	5	23,8
Sriboonma 1967	103	19	18
Wassner 1967	76	13	17
Lennox 1967	159	40	25,2
Kato 1969	37	2	5,4
Miller MRC 1969	34	3	8,8
Jenny 1971	101	14	13,8
Martini 1973	9	0	0
Campobasso 1974	68	5	7,4
Higgins 1975	11	4	36
Greschuchna 78	66	11	16
Freise 1978	29	3	10
Rostad 1979	33	9	27,3
Shore 1980	40	10	25
Mack 1980	17	4	23,5
	1272	165	12,5%

* P = Pneumonektomien

* L = Lobektomien

Die operative Therapie wird beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Gegensatz zum Vorgehen bei den nicht kleinzelligen Geschwülsten sehr häufig kritisiert.

Bereits Schwaiger (1953) operierte vorher bekannte Kleinzeller nicht, weil er das Risiko der Operation im Vergleich zur Prognose für zu hoch einschätzte. Auch Huwe (1959) berief sich bei seiner ablehnenden Haltung auf die bekannt schlechten Späterergebnisse. Clifton (1966) hält eine operative Therapie gar für kontraindiziert. In der MRC IStudie (1973 Fox) zeigt die alleinige Radiatio ein besseres Langzeitergebnis als die operative Therapie. Die auf dieser Studie aufbauende MRCII Arbeit (1979) lehnt daher die Operation ab und vergleicht lediglich Radiatio mit Chemotherapie.
Matthews (1976) berichtet von 70% autoptisch gesicherten Fernmetastasen bei vermeintlich kurativ operierten Patienten mit SCC.
Lüllig (1980) hält die Operation nur im Stadium I für vertretbar. Liesenfeld (1984) schlägt vor, bei einer Fünfjahresüberlebenszeit von maximal 2% nur kleine periphere Kleinzeller zu operieren.
Weiss (1974) hält eine Operation für kontraindiziert, weil die Operationsmortalität statistisch die Fünfjahresüberlebensrate weit übersteigt. In seinem Krankengut findet man 13,6% Operationsmortalität gegenüber 5,5% 5-Jahresüberleben.

Skeptisch, aber nicht grundsätzlich ablehnend, stehen Specht (1968) sowie Lewison (1980) und Niederle (1980) einer operativen Therapie gegenüber. Die Operation sei zwar im Stadium T1 und T2 grundsätzlich möglich, die Prognose aber bei Radiatio mit Polychemotherapie ähnlich ungünstig.

Eindeutig für eine Operation spricht sich Rostad (1979) aus. In seiner Arbeit berichtet er von der erstaunlich hohen Fünfjahresüberlebensquote von 30% nach Resektionen von Kleinzellern im Stadium T1 und T2.

2.8.2. Postoperative Mortalität

Die postoperative Mortalität der chirurgischen Therapie des Bronchialkarzinoms lag bis in die 60-er Jahre hinein noch sehr hoch.

Huwe	1959	15,7%
Grünert	1960	23,5%
Spohn	1960	21,3%
Jenny	1961	15 %
Buchberger	1965	15 %
Gottschalk	1967	18,8%
Sriboonma	1967	18,5%
Wassner	1967	15,8%
Lennox	1967	10 %

Diese Angaben sind jedoch nur bedingt miteinander zu vergleichen, da z. T. die gesamte Hospitalphase, z. T. die ersten 30 postoperativen Tage berücksichtigt werden. Es wird auch nicht die unterschiedliche postoperative Mortalität bei Pneumonektomie bzw. Lobektomie getrennt.

Diese hohe Operationsmortalität konnte jedoch in den letzten Jahren ganz erheblich gesenkt werden. Die Statistikkommission der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie hat in 30

bundesdeutschen Kliniken die Gesamtzahl der Thoraxoperationen ausgewertet. Bei insgesamt 7267 Thoraxoperationen starben 199 Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Das ist eine Operationssterblichkeit von 2,7 %.

Dabei liegt die 30-Tagesletalität der Pneumonektomien mit 10,7 % signifikant höher als die der Lobektomien mit 3,2 %. Die Statistik bezieht sich auf das Jahr 1982.
Die chirurgische Abteilung der Evangelischen Krankenanstalten Duisburg - Nord hat 1982 bei 134 thoraxchirurgischen Eingriffen wegen eines Bronchialkarzinoms lediglich einen Todesfall zu beklagen (0,75 %).

Hauptgrund für die erhebliche Senkung der postoperativen Mortalität dürfte neben einer besseren Auswahl der zu operierenden Patienten zweifellos die erhebliche Reduktion von Pneumonektomien und erweiterten Pneumonektomien zugunsten der Lobektomien sein. So stehen 1982 in der oben beschriebenen Statistik der Qualitätskontrolle 519 Pneumonektomien 1585 Lobektomien gegenüber.

3.0. Eigene Ergebnisse

3.1. Methodik

Die vorliegende retrospektive Untersuchung bezieht sich auf Patienten, die in der Zeit zwischen 01.01. 1976 und dem 01.12.1979 wegen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms in den Evgl. Krankenanstalten Duisburg-Nord, im Johanniter-Hospital Oberhausen-Sterkrade und im St. Johannis-Hospital Duisburg-Hamborn untersucht oder behandelt wurden.

1. Zunächst wurden die relevanten Daten aus der Krankengeschichte der Patienten auf Handlochkarten übertragen.

2. Es folgte die Auswertung der Daten hinsichtlich Alter und Geschlecht, Lokalisation und Metastasierung des Tumors sowie diagnostische Maßnahmen und therapeutisches Vorgehen. Dazu wurde bei den operierten Patienten das technische Verfahren (Segmentresektion, Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie), sowie die postoperative Therapie untersucht. Bei den inoperablen Patienten wurde neben der konservativen Therapie untersucht, ob die Inoperabilität aus biologischen Gründen oder sekundär aus technischen Gründen gegeben war.

3. Ferner wurden Fragebögen an die betreffenden Hausärzte verfaßt mit Bitte um Angabe des Todesdatums bzw. bei den Oberlebenden um Auskunft über den Gesundheitszustand.

4. Schließlich wurde die Oberlebenszeit der Patienten vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tode oder, bei noch Lebenden, bis zum 01.09.1984 berechnet.

5. Das Patientengut wurde unterteilt in eine operierte bzw. in eine nicht operierte Gruppe, anschließend untergliedert nach der TNM-Einteilung und nach limited oder extensive disease. Die Oberlebenszeit in den einzelnen Gruppen wurde in Form einer Absterbekurve mit einvierteljährlicher Unterteilung graphisch dargelegt. Als Fünfjahresüberlebensrate ist der Prozentsatz der Patienten aufzufassen, der den Zeitpunkt der Diagnosestellung fünf und mehr Jahre überlebt hat.

3.2. Krankengut

Zusammengestellt wurden die Daten von insgesamt 112 Patienten, die im oben angegebenen Zeitraum wegen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms zur Untersuchung bzw. zur Behandlung kamen. 12 Patienten konnten nicht in die endgültige Bewertung übernommen werden, da entweder das weitere Schicksal durch Wohnungswechsel oder Wechsel des Hausarztes nicht mehr zu verfolgen war oder weil unterschiedliche histologische Bewertungen des Tumors Zweifel am Vorliegen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms aufkommen ließ.
Es verblieben zur folgenden Auswertung 100 Patienten.

3.3. Alter und Geschlecht

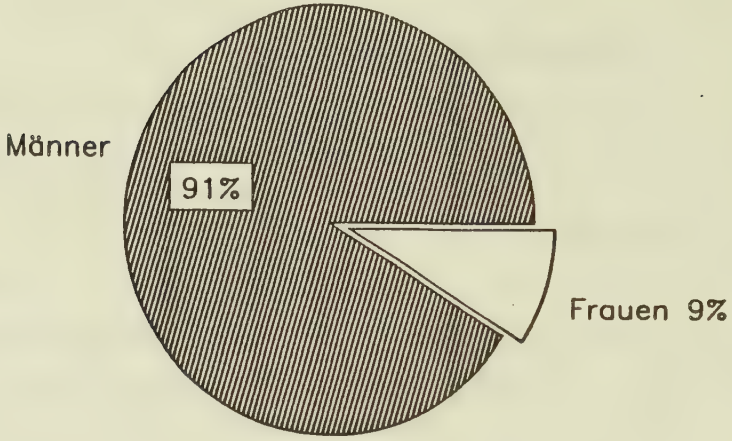
Das Patientengut bestand zu 91% aus Männern und zu 9% aus Frauen (Zeichnung 1). Der Altersdurchschnitt betrug 59,19 Jahre.

Die graphische Aufteilung des Alters (Zeichnung 2) zeigt in der Häufigkeit 2 Gipfel, nämlich mit 18% zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr und mit 24% zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr. Unterhalb des 45. Lebenjahres sind lediglich 12%, oberhalb des 70. Lebensjahres ebensfalls 12% der Patienten vom kleinzelligen Bronchialkarzinom betroffen.

3.4. Tumorlokalisation

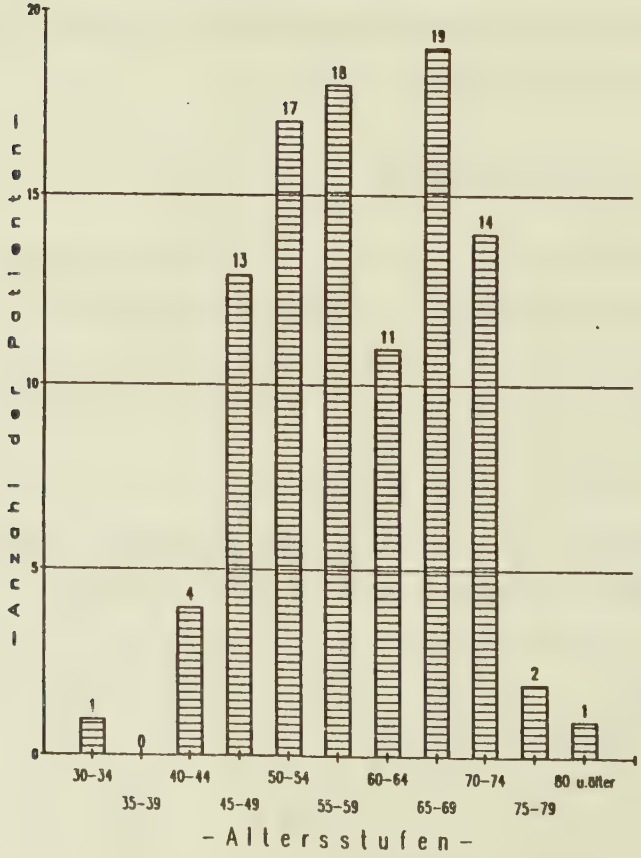
In 60% der Fälle betraf der Tumor die rechte Lunge, in 38% der Fälle die li. Organhälfte. Ein Tumor befand sich diffus zentral, so daß eine eindeutige Seitenzuordnung nicht möglich war. In einem Fall wurde die Diagnose lediglich durch den Nachweis von Fernmetastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms gestellt. Der Tumor war röntgenologisch nicht nachweisbar. Eine weitere, invasive Diagnostik war nicht möglich, da sich der Patient in einen zu schlechten Allgemeinzustand befand. Er verstarb 1 Monat nach Diagnosestellung über den Metastasennachweis.

GESCHLECHTSVERTEILUNG



Zeichnung 1

ALTERSVERTEILUNG



Zeichnung 2

Von den 100 Patienten waren 55 aus biologischen Gründen oder wegen eines zu hohen Tumorstadiums inoperabel. Es wurden 45 operative Interventionen durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 21 Patienten eine technische Inoperabilität. Der Eingriff wurde als Probethorakotomie abgeschlossen.
24 Patienten wurden einer operativen Resektion unterzogen, und zwar bei 11 Patienten eine Operation der rechten Lunge und bei 13 Patienten eine Operation der linken Lunge.

Von den 45 operierten Patienten verstarb keiner innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

3.5. Chirurgische Therapie

Im Rahmen der Tumorresektion war das folgende chirurgisch-technische Vorgehen erforderlich:

Segmentresektion:	1 x
Lobektomie :	9 x
Bilobektomie :	6 x
Pneumonektomie :	7 x
Erweiterte Pneumonektomie (einschließlich Perikardektomie):	1 x

3.6. Diagnostik

3.6.1. Bronchoskopie

Bei allen Patienten der vorliegenden Untersuchung wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. Dabei konnte bei 79% mittels PE und/oder Aspirationszytologie die Diagnose gestellt werden. Bei 21% der Untersuchten ergab diese Methode ein negatives Ergebnis.

3.6.2. Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopie wurde nicht als Regeldiagnostik eingesetzt.
In unklaren Fällen wurde mit Einverständnis des Patienten eine Mediastinoskopie durchgeführt. 20 Patienten wurden mit diesem Verfahren untersucht. Bei 17 Patienten (85%) war das Ergebnis positiv. In 3 Fällen (15%) ergab auch dieses Verfahren ein negatives Resultat.

3.6.3. Percutane Lungenbiopsie

Bei 8 peripheren Tumoren, die bronchoskopisch nicht nachweisbar waren, wurde eine percutane Lungenbiopsie angeschlossen. In 6 Fällen ergab die Auswertung des Punktates ein kleinzelliges Bronchialkarzionom. Bei 2 Patienten war das Material nicht tumorösen Ursprunges.

3.6.4. Probethorakotomien

Im Rahmen der zunächst als palliativ oder kurativ geplanten 45 Karzinomresektionen stellte sich bei 21 Patienten eine technische Inoperabilität heraus. Dieser Eingriff wurde als Probethorakotomie abgeschlossen. Kein Patient verstarb an diesem Eingriff.

3.6.5. CEA (= carcinoembryonales Antigen)

Bei insgesamt 70 Patienten wurde untersucht, ob das carcinoembryonale Antigen im Serum positiv ist. Bei 30 Patienten fiel die Untersuchung positiv aus, bei 40 Patienten negativ.

3.6.6. Beckenkammbiopsie

Bei dem vorhandenen Patientengut wurden in 56 Fallen Beckenkammbiopsien durchgeführt. Lediglich in einem Fall ergab die Biopsie eine diffuse Knochenmarksmetastasierung. 55 Patienten hatten ein negatives Ergebnis.

3.6.7. Szintigraphie

Zur weiteren Metastasendiagnostik wurde in vielen Fällen eine Szintigraphie des Gehirns, des Skeletts bzw. der Leber durchgeführt. Bei insgesamt 30 Hirnszintigraphien war nur ein einziger Befund positiv, 29 zeigten keinen Hinweis für eine Metastasierung. Bei 46 Knochenszintigraphien ergab sich in 12 Fällen der dringende Verdacht auf eine Knochenmetastasierung, bei 34 Fällen zeigte sich ein unauffälliger Skelettbefund bzw. lediglich Hinweise für degenerative Veränderungen.

Bei 14 Leberszintigraphien war der positive und negative Befund ausgeglichen, wir konnten in 7 Fällen den dringenden Verdacht auf Lebermetastasen stellen, allerdings war in diesen Fällen auch die Sonographie der Leber pathologisch.

3.7. Tumorstaging

Nach erfolgtem Staging konnte das Patientengut wie folgt eingeteilt werden:

Einteilung nach UICC

T0	N0	M1	1 Pat.
T1	N0	M0	1 Pat.
T1	N1	M0	1 Pat.
T2	N0	M0	2 Pat.
T2	N1	M0	8 Pat.
T2	N2	M0	4 Pat.
T3	N0	M0	1 Pat.
T3	N1	M0	10 Pat.
T3	N2	M0	41 Pat.
T3	N3	M0	6 Pat.
T3	N1	M1	3 Pat.
T3	N2	M1	18 Pat.
T3	N3	M1	4 Pat.

Stadieneinteilung

Verborgenes Karzinom	1 Pat.
Stadium I	4 Pat.
Stadium II	8 Pat.
Stadium III	87 Pat.

limited disease

38 Patienten

extensive disease

62 Patienten

3.8. Konservative Therapie:

Mit Ausnahme einzelner Fälle, bei denen der Allgemeinzustand extrem schlecht war, wurden alle Patienten des untersuchten Kollektivs mit einer kombinierten Polychemotherapie und einer Radiatio behandelt. Zur Radiatio zählte die prophylaktische Hirnbestrahlung. Bei den operierten Patienten fand die konservative Therapie im Anschluß an die Operation statt. Die Polychemotherapie bestand aus mehreren ACO-Schemata (Adriblastin, Zyklophosphamid, Onkovin), wobei die Anzahl der zytostatischen Behandlungen von der Überlebenszeit bestimmt war. Bei der Bestrahlungstherapie wurde in der Regel eine Herddosis von 4000 Rad in mehreren Einzelbestrahlungen appliziert.

3.9. Überlebenszeit

Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtkollektivs von 100 Patienten betrug 15,6 Monate. Die mediane Überlebenszeit 11 Monate. Die Aufschlüsselung des durchschnittlichen Überlebens unter Berücksichtigung der Einteilung in das TNM-Schema ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Zu den jeweiligen Stadien nach dem TNM-Schema wurde zunächst das Gesamtkollektiv addiert, dieses anschließend in eine Gruppe der Operierten und eine weitere der nicht operierten Patienten aufgegliedert. Die Zahlen unter der Spalte mit Überschrift 'Überleben' geben jeweils die durchschnittliche Überlebenszeit in Monaten des Gesamtkollektivs bzw. der untergliederten Gruppen an:

Überlebenszeiten in Monaten

Stadium	Gesamtkollektiv Anzahl	Gesamtkollektiv Überleben (Monate)	operable Pat. Anzahl	operable Pat. Überleben (Monate)	nicht operable Pat. Anzahl	nicht operable Pat. Überleben (Monate)
Tx	1	1	-	-	1	1
T1 No Mo	1	49	1	49	-	-
T1 N1 Mo	1	24	1	24	-	-
T2 No Mo	2	45	2	45	-	-
T2 N1 Mo	8	45,7	6	47,8	2	44
T2 N2 Mo	4	14,3	-	-	4	14,3
T3 No Mo	1	10	-	-	1	10
T3 N1 Mo	10	16,6	8	17,9	2	11,3
T3 N2 Mo	47	13,2	4	10,3	43	13,5
T3 N1 M1	3	19	-	-	3	19
T3 N2 M1	22	6,1	2	6,5	20	6,1
	N = 100		N = 24		N = 76	

Unterteilt man das Kollektiv der Patienten in limited disease-Fälle und extensive disease-Fälle, ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 24 Monaten (mediane Überlebenszeit 15 Monate) bei limited disease, und von 10,7 Monaten (median 7 Monate) bei extensive disease (Zeichnung 3).

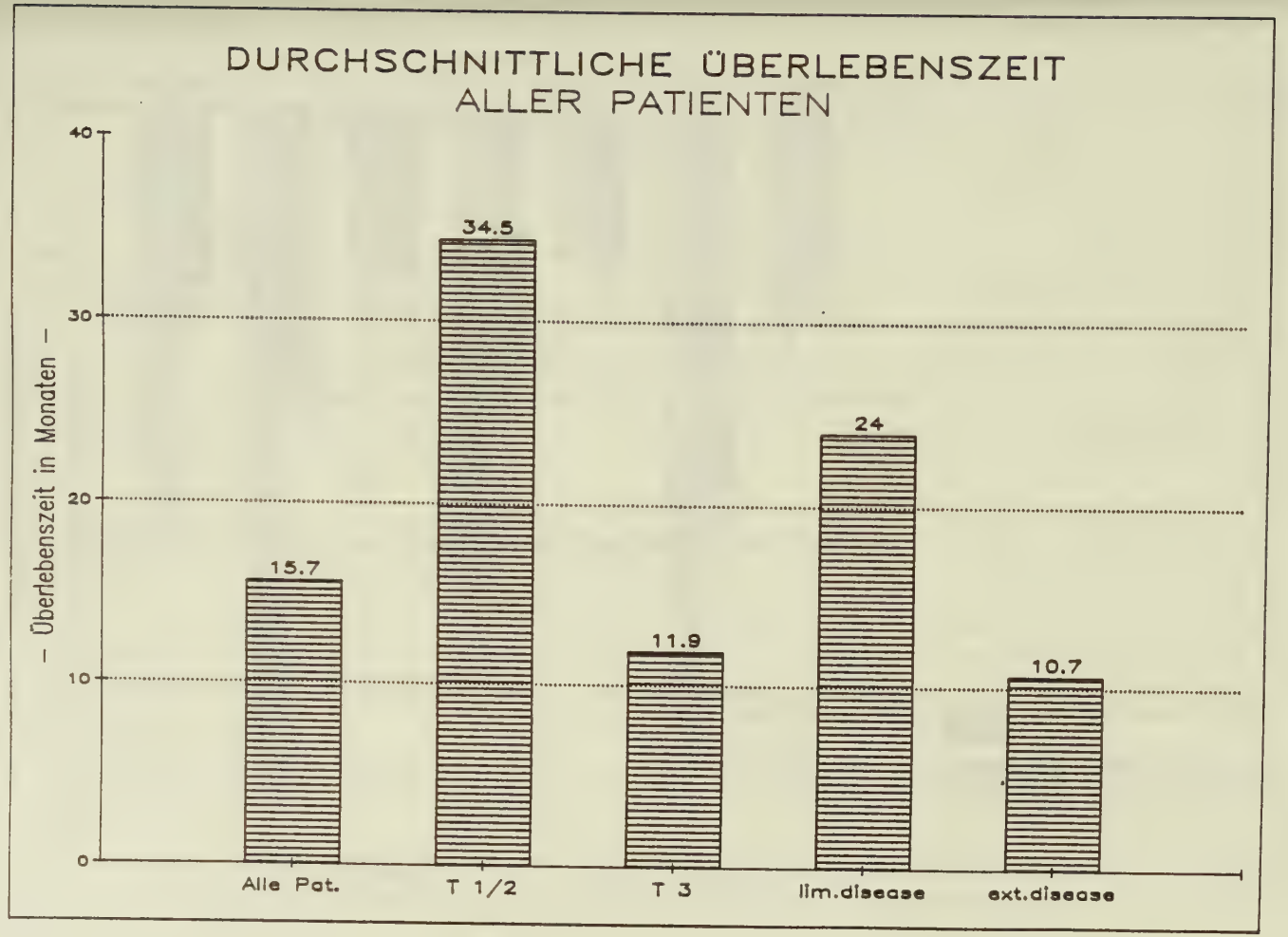
Wird nun das Kollektiv der Patienten mit einem kleinzelligen Bronchial-Karzinom der Gruppe limited in Patienten, die operiert wurden und die nicht operiert wurden geteilt, so ergibt sich das folgende durchschnittliche Überleben:
Operierte Pat.(n=18) mittlere Überlebenszeit 34,1 Monate.
Nicht operierte Pat. (n=20) mittlere Überlebenszeit 15,9 Monate (mediane OLZ 7 Monate). (Zeichnung 4)

Bei den Patienten mit extensive disease zeigen die operierten Patienten (n=6) eine mittlere Überlebenszeit von 9,7 Monaten (median 6,5 Monate), die 56 nicht operierten Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 10,8 Monaten (median 7,0 Monate). (Zeichnung 4)

Die folgenden Zeichnungen sollen das Zahlenmaterial verständlicher machen.
Die Zeichnung 5 vergleicht die Absterbekurve der 24 operierten Patienten mit der der 76 nicht operierten Patienten. In der Zeichnung 6 wird die Absterbekurve der operierten Patienten vom TNM-Typus T0 - T2 den nicht operierten Patienten T0 bis T2 gegenübergestellt.

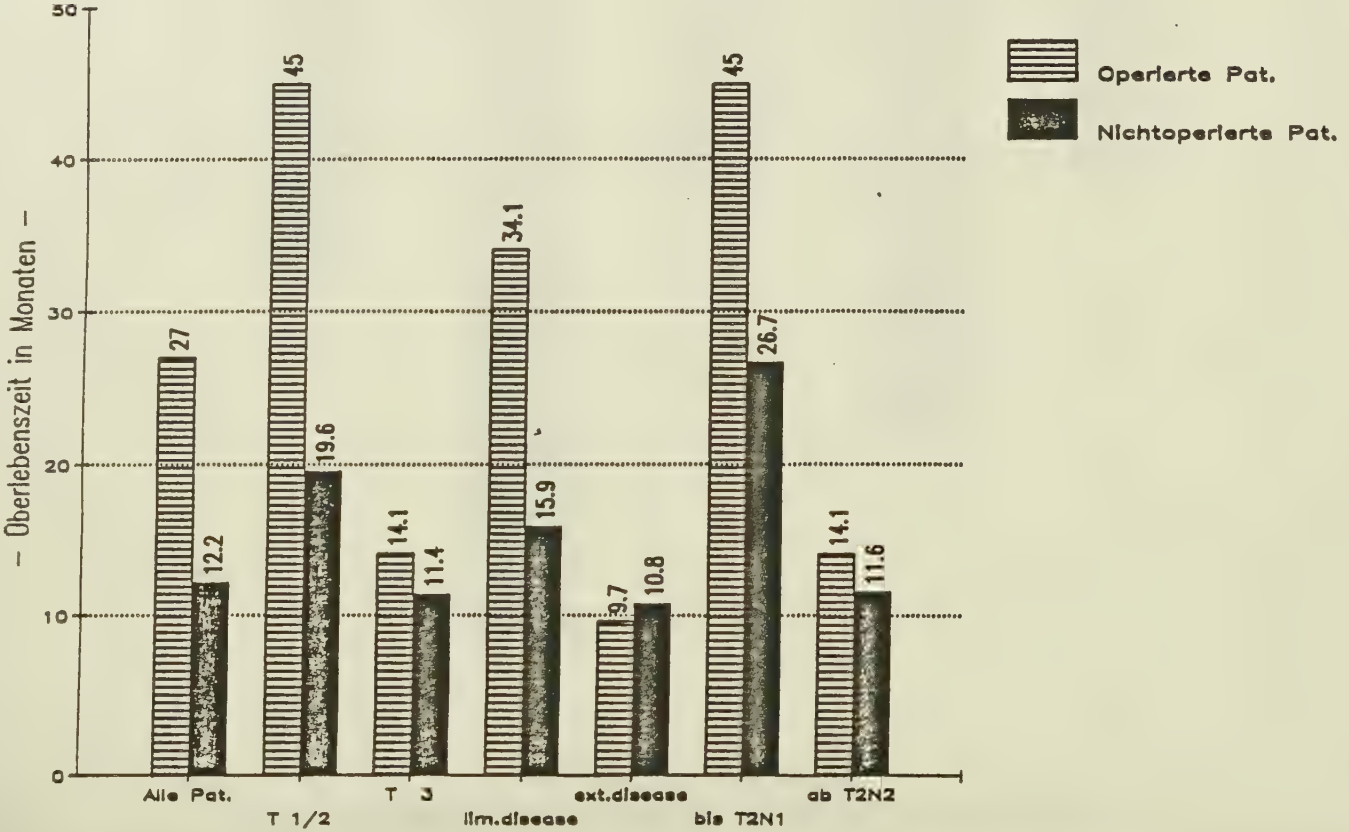
Der Vergleich dieser beiden Kollektive ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da in der nicht operierten Gruppe bei 4 von 7 Patienten das Stadium N 2 bestand, bei der operieten Gruppe trat bei 10 Patienten N 2 nicht auf.

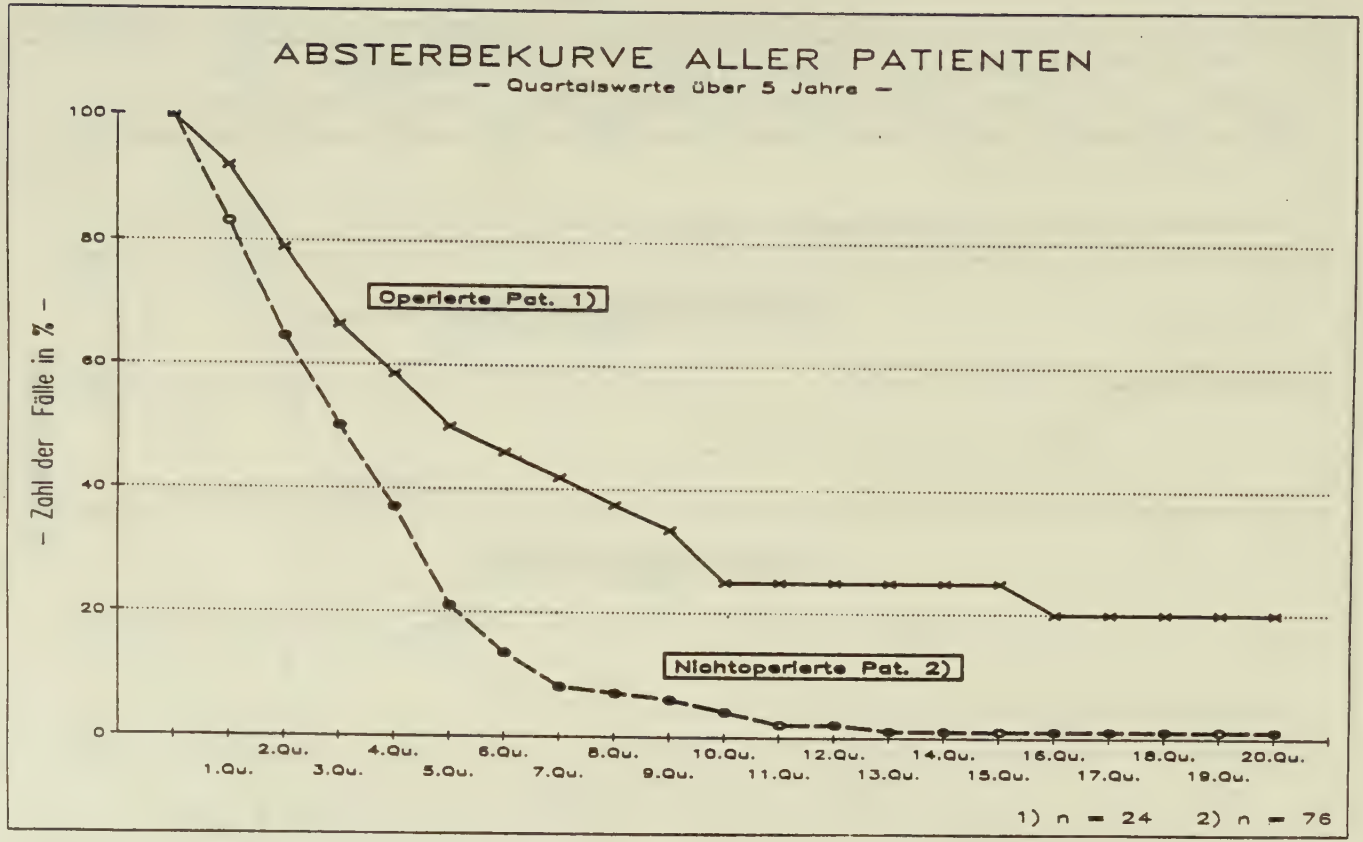
Um die Vergleichszahlen nicht zu klein werden zu lassen wurde auf eine Untergliederung in T0, T1 und T2 verzichtet.
Zeichnung 7 vergleicht die operierten Patienten der Gruppe T3 mit den nicht operierten Patienten derselben Gruppe.
In der Zeichnung 8 wird die Gruppe der operierten Patienten vom Typ limited derselben Gruppe der nicht operierten gegenübergestellt.
In der Zeichnung 9 erfolgt der Vergleich von operierten und nicht operierten Patienten der extensive Gruppe.


DURCHSCHNITTLICHE ÜBERLEBENSZEIT
ALLER PATIENTEN
- Überlebenszeit in Monaten -
40
30
20
10
0
15.7
34.5
11.9
24
10.7
Alle Pat.
T 1/2
T 3
lim.disease
ext.disease

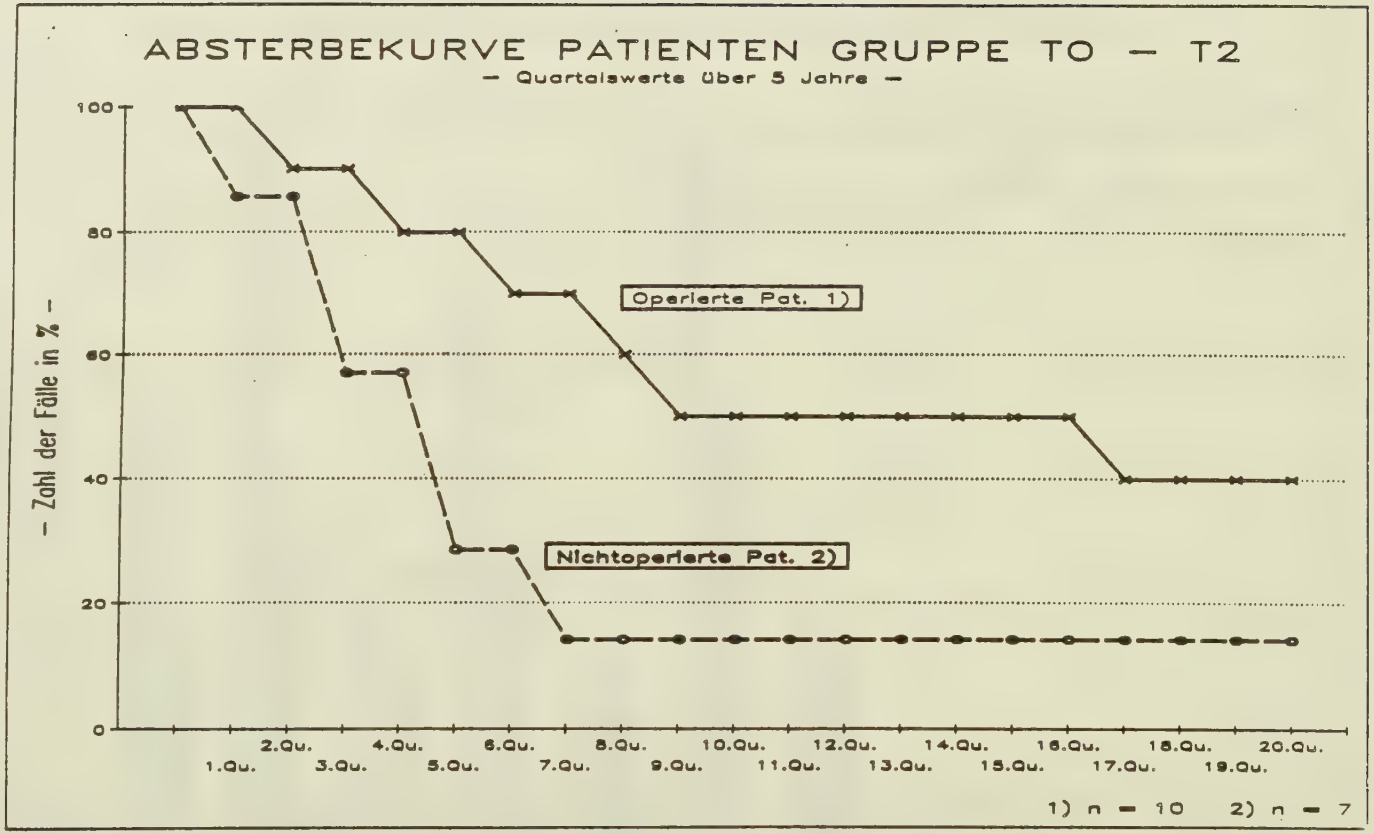
Zeichnung 3

DURCHSCHNITTLICHE ÜBERLEBENSZEIT
BEI OPERIERTEN UND NICHTOPERIERTEN PATIENTEN

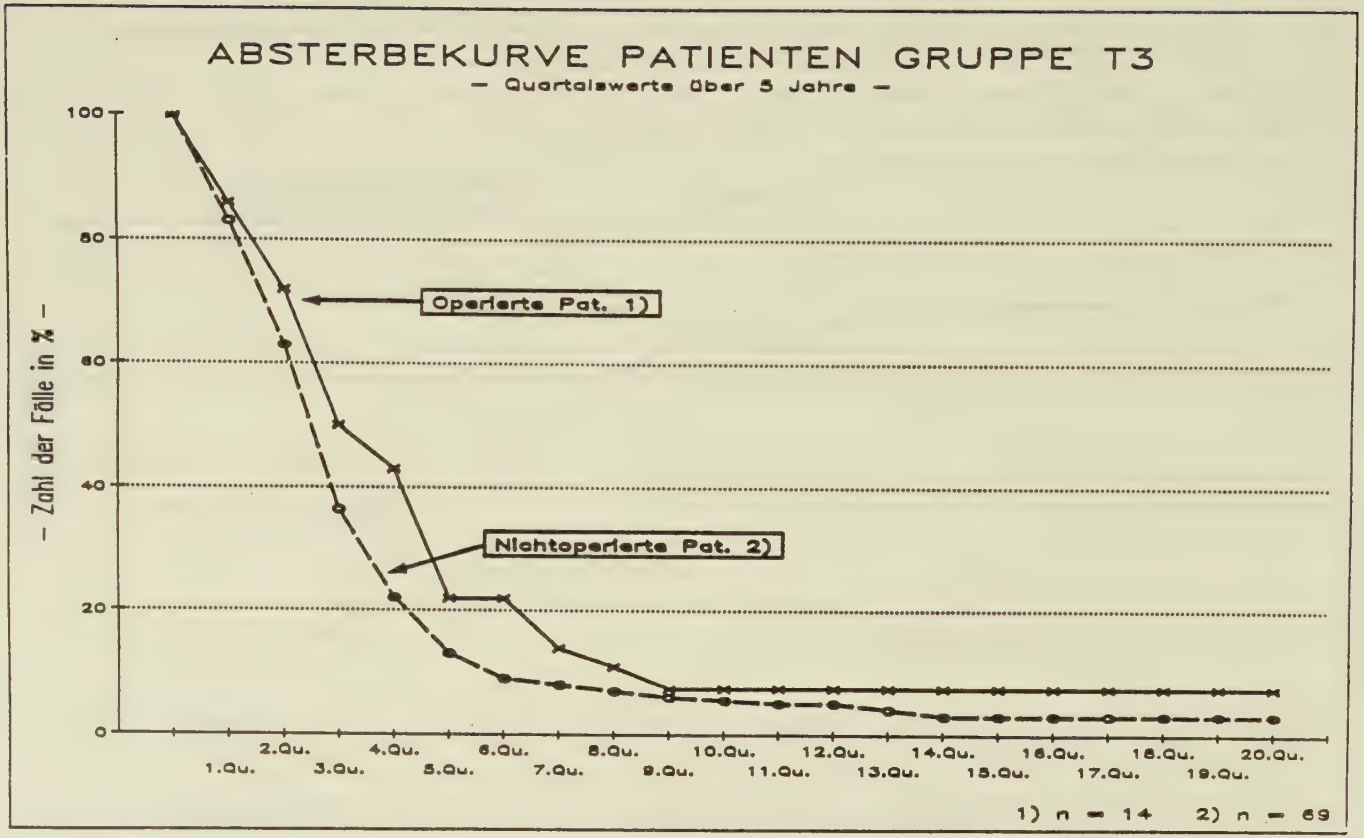



ABSTERBEKURVE ALLER PATIENTEN
— Quartalswerte über 5 Jahre —
– Zahl der Fälle in % –
100
80
60
40
20
0
Operierte Pat. 1)
Nichtoperierte Pat. 2)
1.Qu.
2.Qu.
3.Qu.
4.Qu.
5.Qu.
6.Qu.
7.Qu.
8.Qu.
9.Qu.
10.Qu.
11.Qu.
12.Qu.
13.Qu.
14.Qu.
15.Qu.
16.Qu.
17.Qu.
18.Qu.
19.Qu.
20.Qu.
1) n = 24 2) n = 76

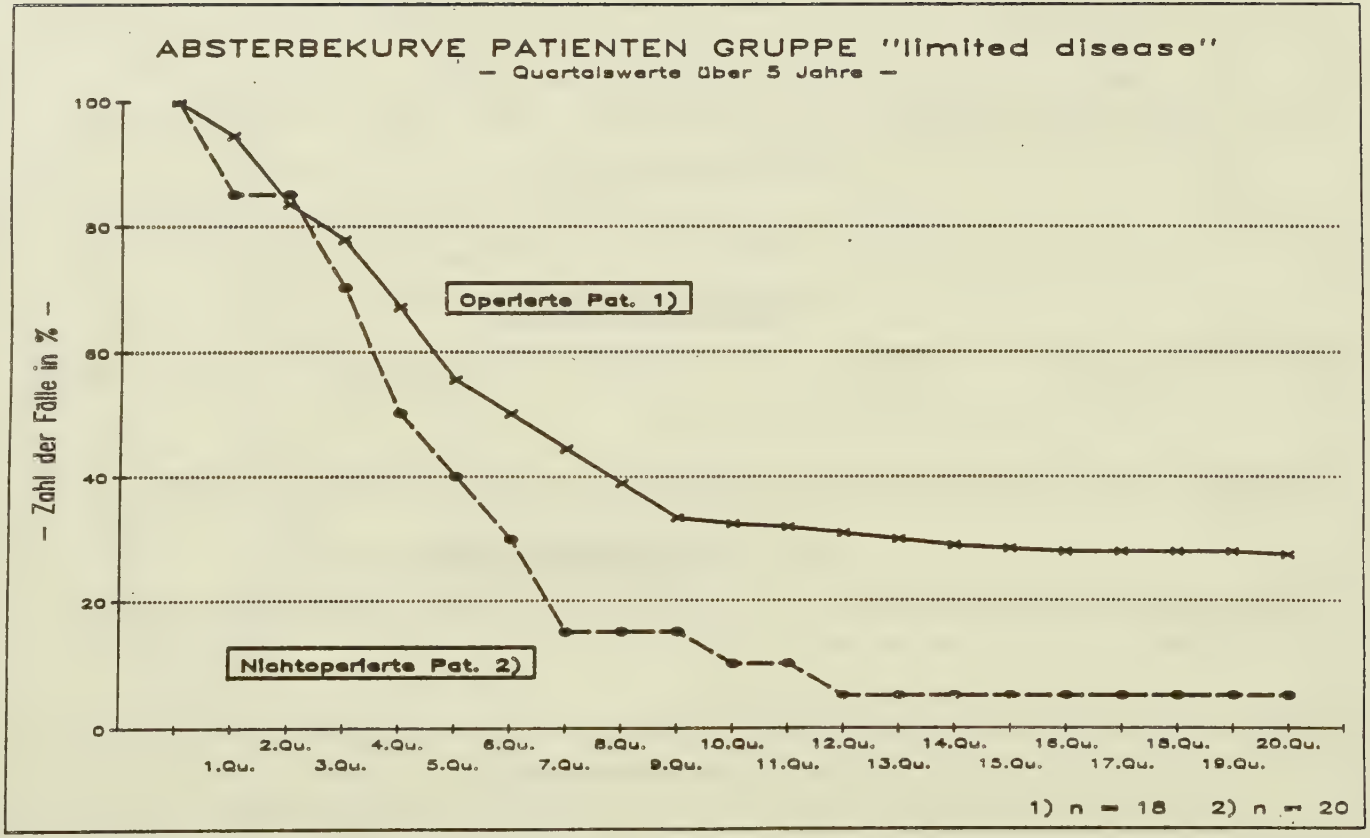
Zeichnung 5


ABSTERBEKURVE PATIENTEN GRUPPE TO – T2
– Quartalswerte über 5 Jahre –
– Zahl der Fälle in % –
100
80
60
40
20
0
Operierte Pat. 1)
Nichtoperierte Pat. 2)
1.Qu.
2.Qu.
3.Qu.
4.Qu.
5.Qu.
6.Qu.
7.Qu.
8.Qu.
9.Qu.
10.Qu.
11.Qu.
12.Qu.
13.Qu.
14.Qu.
15.Qu.
16.Qu.
17.Qu.
18.Qu.
19.Qu.
20.Qu.
1) n = 10 2) n = 7

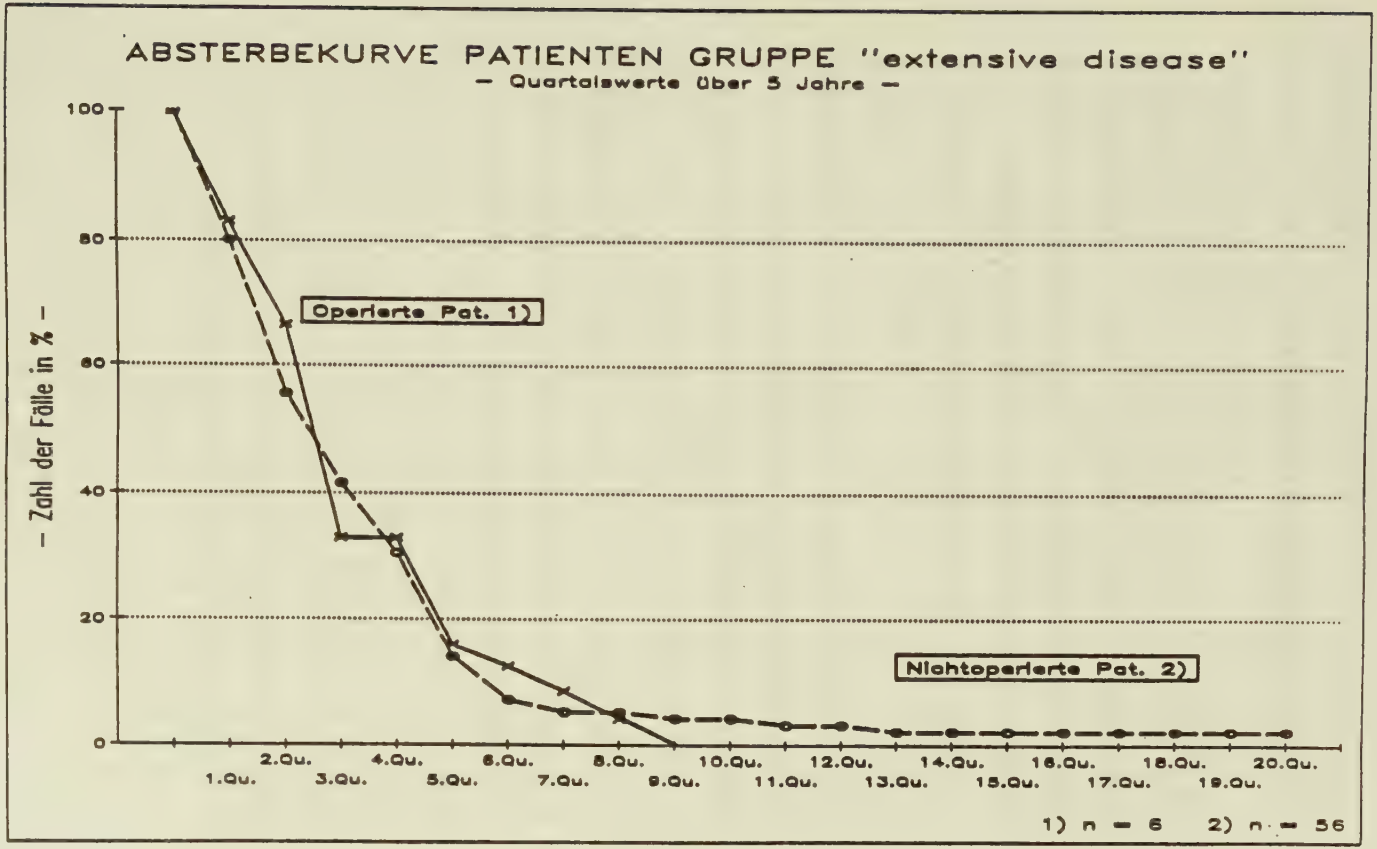
Zeichnung 6


ABSTERBEKURVE PATIENTEN GRUPPE T3
— Quartalswerte über 5 Jahre —
– Zahl der Fälle in % –
100
80
60
40
20
0
Operierte Pat. 1)
Nichtoperierte Pat. 2)
1.Qu.
2.Qu.
3.Qu.
4.Qu.
5.Qu.
6.Qu.
7.Qu.
8.Qu.
9.Qu.
10.Qu.
11.Qu.
12.Qu.
13.Qu.
14.Qu.
15.Qu.
16.Qu.
17.Qu.
18.Qu.
19.Qu.
20.Qu.
1) n = 14 2) n = 69

Zeichnung 7


ABSTERBEKURVE PATIENTEN GRUPPE "limited disease"
— Quartalswerte über 5 Jahre —
— Zahl der Fälle in % —
100
80
60
40
20
0
Operierte Pat. 1)
Nichtoperierte Pat. 2)
1.Qu.
2.Qu.
3.Qu.
4.Qu.
5.Qu.
6.Qu.
7.Qu.
8.Qu.
9.Qu.
10.Qu.
11.Qu.
12.Qu.
13.Qu.
14.Qu.
15.Qu.
16.Qu.
17.Qu.
18.Qu.
19.Qu.
20.Qu.
1) n = 18 2) n = 20

Zeichnung 8


ABSTERBEKURVE PATIENTEN GRUPPE "extensive disease"
— Quartalswerte über 5 Jahre —
— Zahl der Fälle in % —
100
80
60
40
20
0
Operierte Pat. 1)
Nichtoperierte Pat. 2)
1.Qu.
2.Qu.
3.Qu.
4.Qu.
5.Qu.
6.Qu.
7.Qu.
8.Qu.
9.Qu.
10.Qu.
11.Qu.
12.Qu.
13.Qu.
14.Qu.
15.Qu.
16.Qu.
17.Qu.
18.Qu.
19.Qu.
20.Qu.
1) n = 6 2) n = 56

Zeichnung 9

4.0. Diskussion

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter betrug in unserem Kollektiv 59,11 Jahre, wobei das männliche Geschlecht im Schnitt mit 59,4 Jahren etwas älter war als das Weibliche mit 56,1 Jahren. Ähnliche Zahlen werden in der Literatur angegeben. So berichtet Shore 1980 von einem Durchschnittsalter von 60 Jahren, Kutschera 1976 von 58,9 Jahren.

Vergleich man die Zahlen mit denen der 50-iger und 60-iger Jahre kommt man zu dem Schluß, daß sich die Verschiebung des Bronchialkarzinoms zugunsten des höheren Alters nicht mehr fortsetzt.

Das Durchschnittsalter der operierten Patienten lag mit 55,8 Jahren deutlich niedriger als das Gesamtkollektiv. Folge der zunehmenden biologischen Inoperabilität in hohem Alter.

Übereinstimmend mit der Literatur ist auch im untersuchten Kollektiv das seltene Vorkommen des Bronchialkarzinoms bei jungen Menschen zu beobachten. Lediglich ein Patient war jünger als 40 Jahre.

So beschreibt Mack 1980 bei 3802 Bronchialkarzinomfällen lediglich 2,2 % Betroffene unter 40 Jahren. Ein Hinweis für die Latenz der inhalierten Karzinogene bis zur Manifestation des Neoplasma.

Im Gegensatz zu vielen amerikanischen Arbeiten, in denen der Anteil des weiblichen Geschlechts bis zu 30 % beträgt (Shore 1980, MRC II 1979) ist beim vorliegenden Patientengut die Frau mit 9 % aller Erkrankungen nicht sehr stark beteiligt. Die meisten Literaturangaben aus den deutschsprachigen Raum kommen aber zu ähnlichen Ergebnissen.
Mack 1980 männlich : weiblich 9 : 1
Kutschera 1976 beschreibt ebenso die vorliegende Arbeit 9 % Frauen im Gesamtkollektiv. Es ist erstaunlich, daß alle im vorliegenden Kollektiv untersuchten Frauen technisch inoperabel waren. Dies, obwohl das Durchschnittsalter dieser Frauen mit 56,1 Jahren deutlich unter dem der Männer mit 59,4 Jahren lag.

Offenbar wird bei entsprechenden Symptomen der Frau noch viel später an das Bronchialkarzinom gedacht als beim Mann.

4.2. Tumorlokalisation

Auch bezüglich der Tumorlokalisation befindet sich das untersuchte Patientenkollektiv in Übereinstimmung mit der Literatur. In fast allen Arbeiten wird der anteilsmäßig häufigere Befall der re. Lunge beschrieben.

Hack 1980 54 % re, 46 % li.

Sinner 1976 70 % re., 30 % li.

Die vorliegende Arbeit errechnet 60 % Tumorbefall der re. Lunge. Wie Freise 1970 beschrieb, haben resezierbare Karzinome im re. Oberlappen die beste Prognose

4.3. Chirurgische Therapie

Bei den thoraxchirurgischen Eingriffen überwog die Lobektomie mit 9 Operationen, gefolgt von der Pneumektomie 7 und der Bilobektomie mit 6 Eingriffen.

Bezüglich der Operationstechnik ist den letzten 20 Jahren ein deutlicher Wandel vollzogen worden. Bis in die 60-er Jahre hinein führte als operative Therapie des Bronchialkarzinoms die Pneumonektomie, teilweise sogar die radikale Pneumonektomie unter Mitnahme von Pericard und Rippenanteilen.

Johnson beschrieb 1958 bei 111 Patienten 74 radikale Pneumonektomien, 26 einfache Pneumonektomien und nur 16 Lobektomien.

Seit Mitte der 60-er Jahre verschob sich das Verhältnis zunächst zugunsten der einfachen Pneumonektomie. (Specht 1970 69,8 % Pneumonektomien; 30,2 % Lobektomien), später weiter zu den Lobektomien.

Die Lobektomie hat das geringere Risiko und offensichtlich auch die bessere Prognose. Die Jahresstatistik 1982 der Deutschen Gesellschaft für Thorax- , Herz- und Gefäßchirurgie stellt gegenüber:

Pneumonektomie	519	OP-Mortalität 10,8 %
Lobektomie	1585	OP-Mortalität 3,3 %
Segmentresektionen	1210	OP-Mortalität 0,8 %

Bei den operierten Patienten des vorliegenden Kollektivs ist keiner innerhalb der ersten 30 Tage post operationem verstorben.

Das Argument z. B. von Weiss (1969), der eine wesentlich höhere Operationsmortalität als eine 5-Jahresüberlebenszahl errechnet und demnach die Operation beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ablehnt, ist demnach durch die Änderung der Operationstechnik heute nicht mehr nachzuvollziehen.

4.4. Diagnostik

Die diagnostischen Verfahren, die beim untersuchten Kollektiv angewandt wurden, entsprechen den Forderungen der Literatur. (Z.B. Junginger 1980, Dittrich 1976). Die Säulen der Tumordiagnostik der Lunge sind die Röntgenaufnahmen des Thorax und die Bronchoskopie.

4.4.1. Röntgen

Bei den Thoraxaufnahmen war lediglich bei 1 Patienten kein pathologischer Befund zu erheben. Das Bronchialkarzinom wurde hier durch eindeutige Metastasen der Leber histologisch nachgewiesen.
Leider verstarb dieser Patient bereits 4 Wochen nach Diagnosebeginn, eine postmortale pathologisch-anatomische Sicherung der Diagnose wurde von den Angehörigen abgelehnt.

4.4.2. Bronchoskopie

Beeindruckend ist die hohe Treffsicherheit der flexiblen Fieberglasbronchoskopie. Bei allen Patienten wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. 79 Untersuchungen ergaben makroskopisch und histologisch die eindeutige Diagnose.

Shore (1980) beschreibt 78 % positiver Bronchoskopiebefunde, Dittrich 1976 in einer Sammelstatistik 47-86 % Trefferquote.

4.4.3. Cytologie

Da bei den meisten Patienten bereits durch Thoraxaufnahme und Bronchoskopie die Diagnose gesichert werden konnte, wurde beim größten Teil des Kollektivs auf eine Sputumzytologie verzichtet.

Untersucht wurde das Sputum von 35 Patienten, eindeutige Tumorzellen fanden sich nur in 3 Fällen. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen von Abeloff 1976, der 11 % positive Sputumergebnisse nachweist, widerspricht aber völlig der Arbeit von Dittrich 1976, der in seiner Sammelstatistik von einer 77- bis 90%-igen Trefferquote berichtet.

Diese Diskrepanz erklärt sich dadurch, daß im beschriebenen Patientenkollektiv die bei Dittrich geforderten 3 bis 5-fachen Untersuchungen bei einem Patienten, bedingt durch die andersgeartete Diagnostik, nicht durchgeführt wurden.

4.4.4. Mediastinoskopie

Abweichend von den meisten Literaturangaben bezüglich des Diagnoseschemas wurden bei dem vorliegenden Patientengut nur in 20 Fällen eine Mediastinoskopie durchgeführt. Diese Untersuchung diente lediglich der Sicherung bei unklaren Histologieergebnissen durch den Pathologen.

Die Mediastinoskopie wurde nicht als Regeldiagnostik angesehen, weil ein Lymphknotenbefall des Mediastinums nicht als Kriterium der Inoperabilität galt.

Unter dieser Voraussetzung bedeutet die Untersuchung bei positivem Ausfall der Bronchoskopie nur eine Zeitverzögerung für den Beginn einer entsprechenden Therapie. Zudem ist sie eine unnötige Belastung für den Patienten.

4.4.5. Probethorakotomie

Die Anzahl der Thorakotomien, die als Probethorakotomie beendet werden mußten, ist mit 46,7 % im Vegleich zur Literatur recht groß. (Heilmann 1976: 14 %, Freise 1978: 30 %).
Das Operationsrisiko dieses Eingriffs ist mit 2,5 % (Jahresstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie 1982) jedoch relativ gering. Der Vorteil liegt aber eindeutig im Zeitgewinn, falls der Patient technisch operabel ist. Vor allen bei den fast explosionsartig wachsenden und metastasierenden kleinzelligen Bronchialkarzinomen kommt es diagnostisch und therapeutisch auf jeden Tag an.

Bei den untersuchten Patienten ist keiner an den Folgen der Probethorakotomie verstorben.

4.4.6. CEA

Die Untersuchung des Serums von Bronchialkarzinompatienten auf die Konzentration des CEA (carzino-embryonales Antigen) befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen im hier behandelten Patientenkollektiv noch im Anfangsstadium und wurde nur von einigen besonderen Laboratorien durchgeführt. Trotzdem wurden bei 70 von 100 Patienten das CEA im Serum bestimmt. In 42,9 % war der Befund positiv (30 Fälle). Davon waren 21 dem Stadium extensive-disease und 9 der Gruppe limited disease zuzuordnen.

Bei den 40 CEA-negativen Patienten waren 21 von der Gruppe der limited disease Patienten und 19 der Gruppe extensive disease.

Durchschnittliche Oberlebenszeit in Bezug auf die CEA-Werte:

CEA positiv limited	24,11 Monate
CEA positiv extensive	8,19 Monate
CEA negativ limited	20,76 Monate
CEA negativ extensive	11,53 Monate

Eine prognostische Aussage läßt sich demnach durch die einmalige Bestimmung des Serums CEA-Werte nicht machen. Ob die CEA-Bestimmung als Verlaufsbeobachtung während der Karzinomtherapie ein prognostisches Kriterium darstellt, konnte nicht untersucht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden CEA-Untersuchungen sind mit denen der Literatur vergleichbar.

So weist Goslin (1983) einen postiven CEA-Wert bei 43,8 % seiner Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom nach. Di Martino (1984) bei 50 % der Patienten und Lokich (1982) bei 53 % der Patienten. Im Unterschied zu den vorliegenden Untersuchungen weist Lokich aber bei 45 % der Erkrankten im Stadium limited disease einen postiven CEA-Wert nach. Von diesem Autor wird aber auch bestätigt, daß der CEA-Spiegel keine prognostische Aussagekraft hat.

4.4.7. Beckenkammbiopsie

Im krassen Gegensatz zu den Angaben der Literatur stehen die Ergebnisse der histologischen Auswertung des Knochenmarkspunktates. Das Material wurde einheitlich durch eine Beckenkammbiopsie gewonnen. Es wurden 56 Biopsien durchgeführt. Lediglich in einem Fall fand der Pathologe eine diffuse Metastasierung des Knochenmarks (1,8 %). In der Literatur finden sich positive Befunde in 17 bis 46 % (Broder 1977) oder 25 - 40 % (Joss 1980). Vermutlich liegt die Ursache dieser Diskrepanz in der jeweiligen pathologisch/histologischen Beurteilung.

4.4.8. Szintigraphie

Der Nachweis von Fernmetastasen erfolgte bei den untersuchten Patienten hauptsächlich durch szintigraphische Untersuchungen von Gehirn, Knochen und Leber. Zusätzlich wurde die Sonographie zur Untersuchung von Leber und paraaortalen Lympknoten herangezogen. Die Knochenszintigraphie ergab bei 26 % der Untersuchten einen pathologischen Ausfall, die Leberbiopsie in Kombination mit der Sonographie ergab eine Metastasenhäufigkeit von 50 %.

Lediglich bei der Hirnszintigraphie lag der pathologische Ausfall der Untersuchungen bei 3,3 %. Dies ist bei der bekanntermaßen starken cerebralen Metastasierungstendenz des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ein nicht glaubhafter Wert.

Die Szintigraphie des Gehirns hat bei kleinen Metastasen aber nur eine begrenzte Aussagekraft. Das Verfahren der Computertomographie des Gehirns, heute für das Tumorstaging selbstverständlich, stand im Untersuchungszeitraum der beschriebenen Patienten in erreichbarer Nähe noch nicht zur Verfügung.

Die Szintigraphie ist für das Tumorstaging heute nur noch zur Skelettuntersuchung erforderlich.

4.4.9. Tumorstaging

Gemäß der Einteilung nach TNM teilt sich das untersuchte Patientenkollektiv folgendermaßen auf:

T0 : 1 %
T1 : 2 %
T2 : 14 %
T3 : 83 %

Ähnliche Zahlen beschreibt z. B. Greschuchna 1978

T1 : 5,2 %
T2 : 20 %
T3 : 74,4 %

Bei der Einteilung in Stadium I - III ergibt sich folgendes Bild:

Stadium I : 5 %
Stadium II : 8 %
Stadium III : 87 %

Bei Gütgemann 1976 lautet diese Einteilung:

Stadium I : 1,8 %
Stadium II : 15,1 %
Stadium III : 80,9 %

Es ist erschreckend, wie hoch der Prozentsatz der Patienten ist, der erst in einem prognostisch extrem ungünstigen Stadium des Bronchialkarzinoms zur Aufnahme kommt.
Diese Einteilung wurde von der UICC vorgenommen, um die Lebenserwartung der unterschiedlich fortgeschrittenen Tumorformen vergleichen zu können. Für das kleinzellige Bronchialkarzinom erweisen sich diese Einteilungen aber als wenig praktikabel. Wenn 80 % der Erkrankungen einen Stadium zuzuordnen sind, wird eine statistische Überlebensberechnung im Vergleich zu anderen Stadien oft wegen zu kleiner Zahlen fragwürdig.

In den letzten Jahren hat sich daher zunehmend, zumindest beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, die Einteilung nach limited- und extensive disease durchgesetzt. Auch hier überwiegt bei weitem die Gruppe mit extensive disease.

eigenes Material: 38 % limited 62 % extensive
Nitrou 1976 : 31 % limited 69 % extensive
bei Rainer 1984 : 20 % limited 80 % extensive

Trotzdem ist diese Einteilung wegen der zahlenmäßig besseren Vergleichbarkeit der Gruppen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom zu bevorzugen.

4.5. Überlebensquoten

Bei einer Kombination aus Polychemotherapie und Herdbestrahlung werden in der Literatur abweichende durchschnittliche Überlebenszeiten in Monaten angegeben.
Bei Rainer (1984) Gesamtkollektiv 12 Monate
Patientengruppe limited disease 15 Monate
Patientengruppe extensive disease 10 Monate

Mack (1980) zeigt neben seinen Operationserfolgen (23,0% 5-Jahresüberleben, ohne Fernmetastasen 30 %, mit Fernmetastasen 14 %) den Verlauf der konservativ behandelten Fälle:
1 Jahr nach Entlassung leben noch 14 %
3 Jahre nach Entlassung leben noch 1,6 %
5 Jahre nach Entlassung leben noch 1,2 %

Schulz (1981) berichtet von einer mittleren Überlebenszeit bei seinem Kollektiv mit Polychemotherapie und Radiatio von 12.1 Monaten
bei 'limited Patienten' von 16,5 Monaten
bei 'extensive Patienten' von 9,0 Monaten

Niederle (1980) zeigt in seiner Sammelstatistik eine mittlere Überlebenszeit von 9 - 21 Monaten für limited und 2,5 - 11 Monaten bei extensive Patienten mit Polychemotherapie und Radiatio.

Die MRC II Studie (1979) errechnet ohne operative Intervention eine mittlere Überlebenszeit bei limited disease von 11 Monaten.

Greco (1979) beschreibt 23 % 2-Jahresüberleben und Livingston (1978) kann bei limited disease mit Polychemotherapie und Radiatio eine mittlere Überlebenszeit von 13 Monaten und bei extensive disease von 6 Monaten nachweisen.

Bei den eigenen Ergebnissen ist die Überlebensberechnung in den Zeichnungen 3-9 zusammengefaßt.

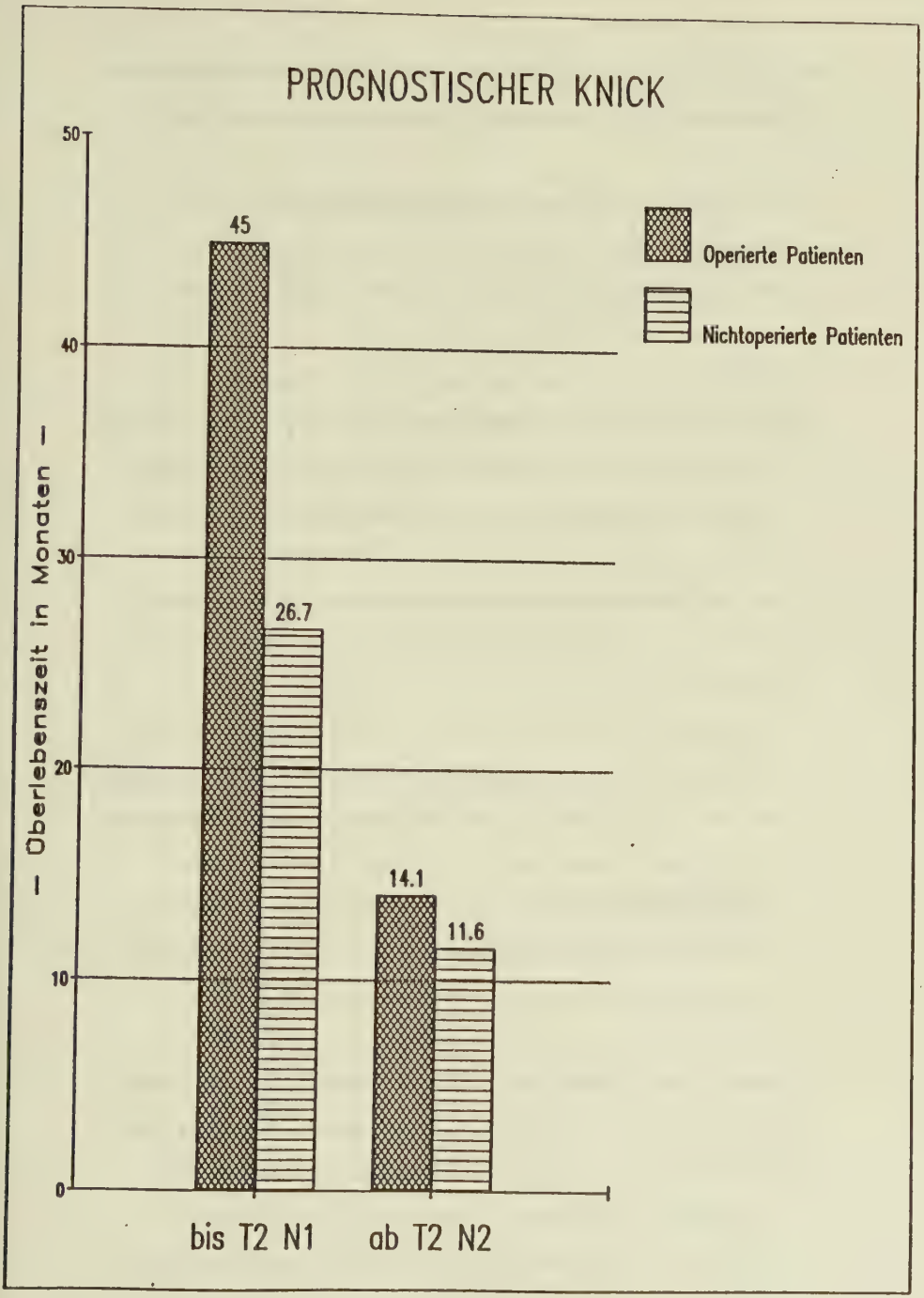
Die mittlere Lebenserwartung aller Patienten liegt mit 13,7 Monaten oberhalb der meisten Literaturangaben. Dies ist bei den im Normalbereich liegenden Überlebenszahlen der fortgeschrittenen Karzinomfälle offensichtlich zurückzuführen auf eine überdurchschnittlich hohe Lebenserwartung bei den Frühformen des Bronchialkarzinoms.

Dies bezieht sich, wie aus den Zeichnungen eindeutig zu entnehmen ist, fast ausschließlich auf die operierten Patienten.

Bei den frühen Formen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, entsprechend Stadium T1 und T2, kann durch die Operation eine Verlängerung der Lebenserwartung erreicht werden, welche bei alleiniger Behandlung mit Polychemotherapie und Radiatio in der Literatur bisher noch nicht beschrieben wurde.

Bei den fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen, also Gruppe T3 und Gruppe extensive disease, bringt die Operationstherapie dagegen keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Die operierten Patienten der Gruppe extensive disease weisen sogar eine durchschnittlich leichte Verkürzung des Überlebens im Vergleich zu den nicht Operierten auf.

Eine scharfe Cäsur im Hinblick auf die Überlebenszeit liegt zwischen den WHO-Stadien T2 N1 M0 und T2 N2 M0. Unabhängig vom Therapiekonzept ist die mittlere Überlebenszeit aller Patienten bei T2 N2 um mehr als 30 Monate gegenüber T2 N1 verkürzt. Berücksichtigt man die unterschiedliche Therapie, so haben die operierten Patienten des früheren Stadiums eine fast 100 % größere Überlebenserwartung als die nicht Operierten.
(Zeichnung 10)



Zeichnung 10

Im späteren Stadium ist dann das therapeutische Konzept wieder unabhängig von der infausten Prognose.

Die Auswertung der Absterbekurven läßt folgende Schlüsse zu:

1. Beim Stadium T3 führt eine Operation zu keiner Besserung der Oberlebenszeit.

   Die Unterschiede der Lebensqualität bei konservativer bzw. chirurgischer Therapie konnten in der vorliegenden Retrospektivstudie nicht untersucht werden.

2. Bei der Einteilung extensive disease zeigt die operative Therapie keine Verbesserung der Oberlebenszeit.

3. Im Gesamtvergleich zwischen den operierten Patienten und den nicht Operierten, ist die Oberlebenszeit bei der ersten Gruppe deutlich größer. Es muß aber berücksichtigt werden, daß das Vegleichskollektiv der nicht operierten Pat. bezüglich Tumorgröße und Tumorausdehnung anders zusammengesetzt war.

4. Ganz anders sieht der Vergleich der Absterbekurven bei den T1/T2-Patienten unter Berücksichtigung der Therapie aus. Nach 21 Monaten sind bei den nicht operierten Patienten bereits 86 % verstorben. Bei den operierten Patienten erst 30 %. Auch hier darf jedoch die unterschiedliche Zusammensetzung des Vergleichskollektivs nicht unerwähnt bleiben.

Nach 3 Jahren leben noch 5 von 10 operierten Patienten, von den nicht Operierten noch 1 Patient.

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 4 von 10 operierten Patienten (40 %). Bei den konservativ Behandelten bei 1 von 7 Patienten (14,3 %).

5. Ebenso eindeutig zugunsten der operativen Therapie fällt der Vergleich bei den Patienten mit limited disease aus. Zwar zeigt die Absterbekurve in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn noch keine wesentliche Abweichung, im weiteren Verlauf wird jedoch der prognostische Vorteil der Operation deutlich.

Nach 21 Monaten sind 85 % der konservativ behandelten Patienten verstorben, während 44,5 % der Operierten noch leben.

Nach 3 Jahren leben von den operierten Patienten noch 31 %, von den nicht Operierten noch 5 %.

Nach 5 Jahren lebt von der nicht operierten Gruppe (N = 20) noch 1 Patient, von den Operierten (N = 18) leben noch 5 Patienten.

4.6. Überlebende

Von den Patienten, die den Therapiebeginn um 5 Jahre überlebt haben, ist 1 Patient wegen einer beidseitigen Nephrektomie wegen Nierenmetastasen dialysepflichtig. Weitere Metastasen sind hier nicht bekannt.

Ein weiterer Patient ist an einer Leberzirrhose mit Ösophagusvarizen Stadium II erkrankt. Auch er zeigt keine Metastasen.

Die übrigen Patienten sind gesund, Metastasen oder ein Tumorrezidiv wurden nicht beobachtet.

5.0. Schlußfolgerung

1. Die seit langem bekannte extrem schlechte Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms hat sich in den letzten Jahren, was die Kuration betrifft, nicht wesentlich verbessert.

2. Wenn 87 % der Patienten bereits bei Diagnosestellung dem Stadium III WHO zuzuordnen sind, kann auf diese Einteilung verzichtet werden.
   Die Einteilung in limited - und extensive disease sollte bevorzugt werden.

3. Die Diagnose wird immer noch viel zu spät gestellt.

4. Da offensichtlich der prognostische Knick zwischen dem Stadium T2 N1 und T2 N2 liegt, kommt es darauf an, die Diagnose, wenn irgend möglich in dem früheren Stadium zu erzwingen. Hierzu sind Überlegungen zur frühzeitigen Diagnose, z. B. der Ausweitung der Thoraxreihenuntersuchungen notwendig.

5. Bei fortgeschrittenen Fällen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist eine primäre Operation abzulehnen. Die Diskussion über eine Operation nach Vorbehandlung mit Chemotherapie und/der Radiatio ist noch nicht abgeschlossen.

6. Bei den weniger weit fortgeschrittenen Fällen der Erkrankung, bei limited disease und bei den Fällen T1 T2 N0 oder N1 ist bei guter operativer Technik und anschließender Polychemotherapie sowie Radiatio eine erhebliche Verlängerung der Oberlebenszeit mögich, offensichtlich bestehen sogar kurative Aussichten, die wahrgenommen werden sollten.

   Hier ist bei guter operativer Technik und anschließender Polychemotherapie sowie Radiatio eine erhebliche Verlängerung der Oberlebenszeit, unter Umständen sogar eine Heilung möglich.

6.0. Statistik

Die statistische Signifikanz wurde berechnet nach dem t-Test nach Student.

$$t = \frac{mA - mB}{s} \times \sqrt{\frac{nA \times nB}{nA + nB}}$$

$$s = \sqrt{\frac{s(xA - mA)^2 + s(xB - mB)^2}{nA + nB - 2}}$$

Der t-Wert wurde abgelesen gemäß der Signifikanzschwelle für t.

1. Vergleich Gesamtkollektiv operierte gegenüber nicht operierte Patienten t-Wert = 3,525 (hohe Signifikanz)

2. Vergleich Gruppe T1/2 operierte gegenüber nicht operierte Patienten t-Wert = 1,725 (mäßige Signifikanz)

3. Vergleich Gruppe T3 operierte gegenüber nicht operierte Patienten t-Wert = 0,740 (keine Signifikanz)

4. Vergleich Gruppe limited disease operierte gegenüber nicht operierte Patienten t-Wert = 2,371 (schwache Signifikanz)

5. Vergleich Gruppe extensive disease operierte gegenüber nicht operierte Patienten t-Wert = - 0,228 (keine Signifikanz)

6. Vergleich Gruppe bis T2/N1 operierte gegenüber nicht operierte Patienten t-Wert = 0,808 (keine Signifikanz)

7. Vergleich Gruppe ab T2/N1 operierte gegenüber nicht operierte Patienten t-Wert = 0,713 (keine Signifikanz)

7.0. Literaturverzeichnis

Abeloff, MD. Ettinger, D.S. Nabi

Management of small cell carcinoma of the lung. Therapy, staging and biochemical markers

Cancer 38: 1394-1401, 1976

Adelberger, L. Wörn, H.

Grundlagen und Probleme einer Rezidivprophylaxe durch Zytostatika mit besonderer Bezugnahme auf Bronchial- und Lungenkarzinome

Mitt Dienst G.B.K. 2: 522-51, 1962

Adelberger, L. Wörn, H.

Erfahrungen und Aussichten der kombinierten chirurgisch-zytostatischen Behandlung des Bronchialkarzinoms

Mitt. Dienst. G.B.K. 3: 612-29, 1964

Albertini,v. A.

Pathologisch anatomisches Kurzreferat zum Thema Lungenkrebs

Schweiz Med Wochenschr 28: 659-62, 1951

Broder, L.E. Cohen MH.

Treatment of bronchogenic carcinoma II. small cell.

Cancer Treat Rev 4: 219-60, 1977

Buchberger, R. Jenny, R.H.

Ergebnisse der chirurgischen Behandlung beim Bronchuskarzinom

Med Klin 60: 629-33, 1965

Bunn, R.A. Cohen, M.H.

Advances in small cell bronchogenic carcinoma

Cancer Treat Rep 61: 333-342, 1977

Burford, Th.H. Ferguson, Th. B.

Results in the treatment of bronchogenic carcinoma

J Thorac Surg 36: 316-28, 1958

Choi, C.H. Cavey, R.W.

Small cell anaplastic carcinoma of the lung.
Reappraisal of current management

Cancer 37 (6): 2651-57, 1976

Campobasso, O. Invernizzi,B. Musso M, et all

Survival rates of lung cancer according to histological type

Br J Cancer 29: 240-46, 1974

Clifton, E.E.

The criteria for operability and resectability in lung cancer

JAMA 195: 1031-32, 1966

Cohen, M.H.

Lung cancer: a status report

J Natl Cancer Inst 55 Nr. 3: 505-11, 1975

Deal, C. W. Belcher, J.R.

A comparison between the influence of oat cell and undifferentiated bronchial carcinoma on the prognosis after resection

Brit J Dis Chest 57: 182-86, 1963

Di Martino, G. , Jannucci, F. et all

Preliminary report on ACTH, ß-Endomorphin Bombesin, Calcitonin, CEA, N-PTH and TPA in lung cancer

Tumor Diagnostik u. Therapie 5: 70-72, 1984

Dittrich, H.

Die Chirurgie des Bronchialkarzinoms

Klinikarzt 5: 283-90, 1976

Eagan, R.T. Maurer, L.H. Forcier, R.J.

Small cell carcinoma of the lung: staging paraneoplastic syndroms, treatment an survival

Cancer 33: 527-32, 1974

Fox, W. Scadding, J.G.

Medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus

Lancet II: 63-65, 1973

Freise, G. Gabler, A. Liebig, S.

Bronchial carcinoma and long term survival

Thorax 33: 228-34, 1978

Gobbel, W.G. Sawyers, J.L.

Experience with palliative resection and irradiation therapy for carcinoma of the lung

J Thorac Cardiov Surg 53: 183-91, 1967

Goldman, K.P.

Histology of lung cancer in relation to prognosis

Thorax 20: 298-302, 1965

Goslin, R.H. O'Brien, M. J. et all

Immunocytochemical staining for CEA in small cell carcinoma of lung predict clinical usefullness of the plasma assay

Cancer 1983 Jul 15: 52 (2): 301-6

Gottschalk, E. Usbeck W.

Ergebnisse und Beobachtungen bei der chirurgischen Behandlung des Bronchialkarzinoms

Bruns' Beitr klin Chir 215: 295-312, 1967

Greco, A.F.

Small cell lung cancer

Amer J Med 66: 625-30, 1979

Greschuchna, D.

Ergebnisse der operativen Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Thoraxchirurgie 26: 300-3, 1978

Greschuchna, D. Maaßen, W.

The importance of histological classification and tumor staging for prognosis after resection of bronchial carcinoma

Thorac Cardiovasc Surg 28: 115-19, 1980

Grünert, R.D. Limsuwan, B.

Ergebnisse der Behandlung des Bronchialkarzinoms

Med Welt 6: 317-20, 1969

Gütgemann, A. Kreutzberg B.

Ergebnisse und Erfahrungen zum Bronchialkarzinom

Med Welt 27(18): 835-39, 1976

Hansen, H.

Should initial treatment of small cell carcinoma include systemic chemotherapy and brain irradiation?

Cancer Chemotherapy Rep Suppl 4: 239-41, Mar 73

Hansen, H.H. Muggia, F.M.

Staging of inoperable patients with bronchogenic carcinoma with special reference to bone marrow examination and peritoneoscopy

Cancer 30: 1395-1401 Nov 72

Heilmann, H.P. Pichlmaier, H.

Ergebnisse der operativen Behandlung des Bronchialkarzinoms

Dtsch Med Wochenschr 43, 101: 1553-57, 1976

Higgins, G.A. Shields Th. W.

The solitary pulmonary nodule

Arch Surg 110: 570-75, 1975

Hürzeler, D.

Das Bronchuskarzinom aus der Sicht des Bronchologen

Verlag H. Huber, Bern, Stuttgar, Wien, 1972

Huwe, W.

Das Bronchus-Karzinom

Ärztl Wschr 14 (30/31): 586-90, 1959

Hyde, L. Yee, J. Wilson, R. Patno, M. E.

Cell type and the natural history of lung cancer

JAMA 193: 52-4, 5 Jul 65

Jenny, R.H.

Ergebnisse der Radikaloperationen des Bronchuskarzinoms

Klin Med (Wien) 16: 208-11, Apr 61

Jenny, H.

Histologie, Tumorstadium, Lebenserwartung bein Bronchialkarzinom

Thoraxchirurgie 19: 244-48, 1971

Johnson, J. Kirby, Ch.K. Blakemore, W.S.

Should we insist on "radical pneumonectomy" as a routine procedure in the treatment of carcinoma of the lung?

J Thorac Cardiov Surg 36: 309-28, 1958

Joss, R. Goldhirsch, A.

Das anaplastische kleinzellige Bronchuskarzinom

Dtsch Med. W'schr 105: 732-35, 1980

Jungi, W.F.

Chemotherapie der Bronchialkarzinome

Med Welt 1982 Mar 5; 33 (9): 314-17

Junginger, Th.

Indikation zur Operation beim Bronchialkarzinom

Dtsch Med W'schr 105: 674-76, 1980

Kato, Y. Ferguson, Th. B.

Oat cell carcinoma of the lung

Cancer 23: 517-24, 1969

Kreyberg, L.

International histological classification of tumors

No. 1 histological typing of lung tumors

World Health Organisation Genf 1967

Krumhaar, D., Gabler, A., Lüllig, H.

Jahresstatistik 1982 der Thoraxoperationen
Statistikkommission der Deutschen Ges. f. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Kutschera, W.

Bronchuskarzinom, Abhängigkeit des Operationserfolges

Thoraxchirurgie 24: 164-176, 1976

Lennox, SC.

Results of resection for oat-cell carcinoma of the lung

Lancet Nr. 2: 925-27, 1968

Levison, V.

Treatment for early operable small cell carcinoma of the bronchus?

Thorax 35: 721-24, 1980

Liesenfeld, A.K. Havemann et all

Drei multizentrische Phase II-Studien in der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Onkologie 7: 145-151, 1984

Linder, F.

Bronchialkrebs

Krebsforschung und Krebsbekämpfung 3: 51-59, 1959

Livingston, R.B. Moore T.N. et all

Small-cell carcinoma of the lung:
combined chemotherapy and radiation

Ann Intern Med 88: 194-99, 1978

Lokich, Jakob, J.

Plasma CEA levels in small cell lung cancer

Cancer 1982 Nov 15; 50: 2154-56

Lüllig, H. Vogt-Moykopf, I.

Bronchial-CA: Chirurgische Therapie

MMW 1980 Sep 12; 122 (37): 1255-59

Mack, D.; G. v. Mallinckrodt et all

Ergebnisse der Behandlung des operierten
Bronchuskarzinoms und des nicht operierten
kleinzelligen anaplastischen Karzinoms

Langenbecks Arch Chir 351: 77-84, 1980

Martini, N. Wittes R.E. et all

Oat cell carcinoma of the lung

Clin Bull 5(4): 144-48, 1975

Martini, N. Clifton, E.E. et all

Survival of lung cancer patients vis-à-vis therapy and cell type

Proc Natl Cancer Conf 7: 739-42, 1973

Matthews, M. J.

Problems in morphology and behaviour of bronchopulmonary malignant disease

enthalten in Israel, L. (Chahinian AP)'
Lung Cancer: Natural History, Prognosis and Therapy.

Academic Press, New York 1976.

MRC II

Medical research council lung cancer working party

Radiotherapy alone or with chemotherapy in the treatment of Small-cell carcinoma of the lung

Br. J. Cancer 40: 1-10, 1979

Miller, A.B. Fox, W. Tall, R.

Five year follow up of the medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus

Lancet Sept 6: 501-5, 1969

Mountain, C.F. Carr, D.T. Anderson, W.A.

A system for the clinical staging of lung cancer

Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 120: 130-38, Jan74

Wiederle, N Schmidt, C.G. Seeber, S.

Nichtoperative Therapie des Bronchialkarzinoms

Internistische Welt 10: 359-68, 1980

Ochsner, A. Ochsner, A. jr. H'Doubler, Ch. et all

Bronchogenic carcinoma

Diseases of the Chest 37 Nr. 1: 1-12, 1960

Overholt, R.H. Bougas, J. A.

Common factors in lung cancer survivors

J Thoracic Surg 32 (4): 508-17, 1956

Paulson, D.L.

Survival rates following resection for bronchogenic carcinoma

Annals of Surgery 146: 997-1010, 1957

Paulson, D.L. Urschel, H. C.

Selectivity in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma

J Thorac Cardiov Surg 62: 554-62, 1971

Pichlmaier, H. Junginger, Th.

Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms

MMW 116: 137-142, 1974

Rainer, H.

Chemotherapie des kleinzelligen Bronchuskarzinoms

Onkologie 7: 276-284, 5/1984

Rausch, V. Schäfer H.

Kriterien der Inoperabilität des Bronchialkarzinoms

Ergebnisse der chirurgischen Onkologie 3: 38-44, 1982

Rostad, H. Vale, J. R. Lexon P.

Survival in lung cancer after surgery

Scand J Respir Dis 60: 297-302, 1979

Salzer, G.

Die Problematik der histologischen Klassifizierung des Bronchuskarzinoms

Thoraxchirurgie 19: 423-26, 1971

Sinner, W. M.

Small cell carcinoma of the lung

Radiology 121: 269-274, 1976

Schulz, V.

Chemotherapie des Bronchialkarzinoms

Med Welt 1981; 32: 1089-98

Schwaiger, M.

Zur Indikationsbegrenzung der Resektionstherapie beim Bronchialkarzinom

Der Chirurg 24 Hr. 3: 97-100, 1953

Shore, D. F. Paneth, M.

Survival after resection of small cell carcinoma of the bronchus

Thorax 35: 819-22, 1980

Specht, G. Johst, E.

Sind wir in der operativen Behandlung der Bronchialkarzinome vorangekommen?

MMW 43: 2491-98, 1968

Specht G.

Aktuelle Fragen der chirurgischen Diagnostik und chirurgischen Behandlung des Bronchialkarzinoms

Internist 11 Band 9: 331-34, 1970

Spohn, K. Daum, R. Benz, K.

Das Bronchialkarzinom

Langenbecks Arch Chir 294: 740-77, 1960

Sriboonma, Vinit

Spätergebnisse der chirurgischen Behandlung des Bronchialkarzinoms

Bruns' Beitr klin Chir 215: 90-101, 1967

Souhami, R. L., Geddes, D. M., Spiro, S. G. et all

Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial

Brit. Med. Journal, 288: 1643-1646, June 1984

Takita, H. Brugarolas A.

Small cell carcinoma of the lung

J Thorac Cardiov Surg 66: 472-77, 1973

Taylor, A. B. Shinton, N.K. Walterhouse A.H.

Histology of bronchial carcinoma in relation to prognosis

Thorax 18: 178-181, 1963

UICC

TNM-Klassifizierung der malignen Tumoren und allgemeinen Regeln zur Anwendung des TNM-Systems

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976

Vincent, Th. H. Sutterfield, J. V. et all

Carcinoma of the lung in women

Cancer 18: 559-70, 1965

Vogt-Moykopf, Lüllig H., Toomes, H.

Operativer Stand und Möglichkeiten beim Bronchialkarzinom

Onkologie 3: 112-17, 1980

Vuctuc, Ch., Kunze, H.

Zigaretten-Rauchkondensatz-Exposition und Berufsanamnese bei weiblichen Lungenkrebspatienten

Onkologie 4: 184-87, 1981

Wassner, U.J., Hauser, G.

Rückschau und Ausblick in der Bronchialkarzinom-Chirurgie

Thoraxchirurgie 13: 331-36, 1967

Watson, W. L., Berg, J. W.

Oat cell lung cancer

Cancer 15: 759-68, July 1962

Weiss, W., Cooper, D.A., Bouget, K.R.

Operative mortality and five-years survival rates in men with bronchogenic carcinoma

Ann Intern Med 71: 59-65 , Jul 69

Weiss, William

Operative mortality and five-years survival rates in men with bronchogenic carcinoma

Chest 66 (6):483-87, Nov74

Widow, W.

Die Bedeutung von jährlichen Röntgenreihenuntersuchungen für die Erfassung und Behandlung des Bronchialkarzinoms

Dtsch Gesundheitsw 28: 2410-17, 1973

Wynder Ernst L., Hoffmann, Dietrich

Tobacco and Tobacco Smoke: Studies in experimental carcinogenesis.

Academic Press 1967

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jürgen Keferstein, Hünxe, versichere

an Eides Statt,

daß ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe und daß die Doktorschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Hünxe, 02. Mai. 1985

Jürgen Keferstein

Lebenslauf

Am 09.05.1948 wurde ich als 2. Kind des Ingenieurstudenten Werner Keferstein und dessen Ehefrau Lieselotte, geb. Jordan in Wuppertal geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Ennepetal-Voerde folgten, bedingt durch berufsnotwendige Umzüge der Familie, Gymnasienbesuche in Plön/Holst., Flensburg und Köln. 1967 bestand ich die Reifeprüfung am Schillergymnasium in Köln.

Von 1967-1970 war ich Soldat. Ich verließ die Bundeswehr als Reserveoffizier.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich das Medizinstudium an der Universität Köln und beendete es dort im November 1976. Am 03.04.1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Meine Facharztausbildung habe ich als Assistenzarzt im Evgl. Krankenhaus Dinslaken, im Evgl. Krankenhaus Wesel und im Johanniter-Krankenhaus Oberhausen-Sterkrade absolviert. Am 25.10.84 bestand ich die Facharztprüfung zum Arzt für Innere Medizin bei der Ärztekammer Nordrhein.

Am 01.01.85 habe ich mich als praktischer Arzt in Hünxe-Bruckhausen niedergelassen.

Ich bin verheiratet mit der Ärztin Dr. med. Andrea Keferstein und Vater zweier Söhne.

Herrn Prof. Dr. Hans H. Hirsch danke ich für die Überlassung des Themas und für die allzeit freundliche Unterstützung und wissenschaftliche Beratung bei der Durchführung der Untersuchung.

Herrn Prof. Dr. Hirsch und Dr. Rausch danke ich für die Möglichkeit, das Krankengut ihrer Kliniken auszuwerten.

Herrn Prof. Dr. Westerhausen danke ich für die Beratungen als Koreferent.

Bei Herrn Englisch und Herrn Dr. Koehnen von der Thyssen AG möchte ich mich für die Ratschläge für die Erstellung der Statistik und der Kurvenauswertung bedanken.